

Nils Koerlings

Darstellung des frühen pulmonalarteriellen
Remodellings nach Endarterektomie bei
chronisch thromboembolischer
pulmonaler Hypertonie mittels
Magnetresonanztomographie

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines **Doktors der Medizin**
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Darstellung des frühen pulmonalarteriellen
Remodellings nach Endarterektomie bei
chronisch thromboembolischer
pulmonaler Hypertonie mittels
Magnetresonanztomographie**

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Nils Koerlings

aus Flensburg

Gießen 2013

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik I

Direktor: Prof. Dr. med. C. Hamm

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Holger Nef

Gutachter: Prof. Dr. med. Dietmar Schranz

Tag der Disputation: 03.04.2014

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS	I
2	EINLEITUNG	1
2.1	Pulmonale Hypertonie.....	1
2.1.1	Einteilung.....	1
2.1.2	Definition	2
2.2	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	3
2.2.1	Definition	3
2.2.2	Epidemiologie	3
2.2.3	Ätiologie und Pathogenese	4
2.2.4	Diagnostik und Einteilung	5
2.2.5	Therapie	10
2.2.6	Prognose.....	14
2.2.7	Pathophysiologische Veränderungen des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR)	15
2.3	Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR).....	17
2.3.1	Allgemeines	17
2.3.2	Anwendungsmöglichkeiten der CMR bei CTEPH	19
2.3.3	Phasenkontrast-MRT	19
2.3.4	Perfusionsmessungen, Time to Peak (TTP) und mean Transit Time (MTT)	20
2.3.5	Surrogatmarker des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR), des pulmonalarteriellen Drucks und pulmonalvasculären Remodellings	20
3	ZIEL DER ARBEIT.....	23

4	MATERIAL UND METHODEN	24
4.1	Design und Patienten.....	24
4.2	Untersuchungsablauf.....	24
4.2.1	Magnetresonanztomographie (MRT).....	24
4.2.2	Pulmonalkatheter.....	29
4.3	Datenerhebung	30
4.4	Statistik.....	30
5	ERGEBNISSE	31
5.1	Darstellung der Ergebnisse.....	31
5.1.1	Patientenkollektiv	31
5.1.2	Ergebnisse der hämodynamischen Messungen mittels Rechtsherzkatheter.....	31
5.1.3	Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Flussmessungen in der Pulmonalarterie	31
5.1.4	Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Perfusionsmessungen der Lunge.....	35
5.2	Abgeleitete Parameter und Flusskurvenanalyse.....	36
5.2.1	Berechnung der Flächenveränderung (Area Change) und der relativen Flächenänderung (Relative Area Change)	36
5.2.2	Systolic Notch und Notch Ratio	38
5.2.3	Acceleration Time (AT) und Ejection Time (ET)	39
6	DISKUSSION	41
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	41
6.2	Bezug auf die Fragestellung.....	41

6.3	Kritische Würdigung und Vergleich mit der Literatur.....	41
6.3.1	Maximale Flussgeschwindigkeit.....	42
6.3.2	Mittlere Flussgeschwindigkeit.....	42
6.3.3	Maximale Querschnittsfläche	42
6.3.4	Flächenänderung/ Area change.....	43
6.3.5	Relative Flächenänderung.....	43
6.3.6	Flusskurvenanalyse	44
6.3.7	Time To Peak	48
6.4	Limitationen (Methodenkritik).....	48
6.5	Schlussfolgerungen	50
7	ZUSAMMENFASSUNG	51
8	ABSTRACT	52
9	LITERATURVERZEICHNIS	53
10	ANHANG	64
10.1	Abkürzungsverzeichnis.....	64
10.2	Abbildungsverzeichnis.....	66
10.3	Tabellenverzeichnis	67
11	ERKLÄRUNG	68
12	DANKSAGUNG	69

2 Einleitung

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere, progrediente Erkrankung der Lungengefäße, die eine schlechte Prognose hat. Ernst von Romberg war der Erstbeschreiber der pulmonalen Hypertonie 1891 und nannte sie eine „isolierte Sklerose der Lungenarterien“ (1, 2). Sie war mit dem damaligen Mitteln jedoch nur post mortem zu diagnostizieren. Erst mit der Möglichkeit der invasiven Druckbestimmung wurde sie am lebenden Patienten diagnostizierbar.

2.1 Pulmonale Hypertonie

2.1.1 Einteilung

Im Jahre 1973 wurde die pulmonale Hypertonie zum ersten Mal von der World Health Organisation (WHO) klassifiziert (3, 4). Die heutige Klassifikation basiert auf der Evian Klassifikation von 1998. Damals wurden eine ätiologische und eine funktionelle Einteilung der pulmonalen Hypertonie beschlossen (5).

Die aktuelle ätiologische Einteilung erfolgt nach einer überarbeiteten Version der ursprünglichen Klassifikation, die 2008 auf dem „4th World Symposium on pulmonary hypertension“ in Dana Point beschlossen wurde (2, 3, 6).

Dana Point Klassifikation 2008

Nach dieser Einteilung gibt es fünf Gruppen der pulmonalen Hypertonie, welche die unterschiedlichen Ursachen der pulmonalen Hypertonie berücksichtigen.

Die **erste Gruppe** umfasst die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) und beinhaltet die idiopathische PAH, die pulmonale Hypertonie, die erbliche Ursachen hat, durch Medikamente und Toxine verursacht sein kann oder mit anderen Erkrankungen oder Infektionen einhergeht. Darüber hinaus beinhaltet sie die Untergruppe der pulmonalvenösen Verschlusskrankheit und der pulmonalkapillären Hämangiomatose.

Die **zweite Gruppe** hat ihre Ursache in Erkrankungen des linken Ventrikels, wie beispielsweise der systolischen und diastolischen Dysfunktion und den Herzklappenerkrankungen.

Die **dritte Gruppe** der pulmonalen Hypertonien wird durch Lungenerkrankungen oder Hypoxie verursacht.

Zur **vierten Gruppe** gehört die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH). Diese wird nicht mehr in proximale und distale CTEPH differenziert, weil kein Konsens hergestellt werden konnte, wie die beiden Typen zu unterscheiden sind.

Die **fünfte Gruppe** beinhaltet die pulmonale Hypertonie mit unklaren oder multifaktoriellen Ursachen. Dies sind unter anderem hämatologische, systemische oder metabolische Erkrankungen, angeborene Herzerkrankungen und andere Ursachen, wie zum Beispiel Tumore, Mediastinalfibrose oder Dialyse (3, 6).

Funktionelle Einteilung

Die funktionelle Einteilung der pulmonalen Hypertonie erfolgt weiterhin nach einer Modifikation der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation (5).

Klasse	Funktionelle Einschränkungen
I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit; Normale körperliche Aktivität erzeugt keine Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Brustschmerzen oder Präsynkopen.
II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie und leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; Sie haben keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität erzeugt Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Brustschmerzen oder Präsynkopen.
III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie und deutlicher Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; Sie haben keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale körperliche Aktivität erzeugt Dyspnoe, Abgeschlagenheit, Brustschmerzen oder Präsynkopen.
IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Unfähigkeit zu jeglicher körperlicher Aktivität ohne Beschwerden; Diese Patienten haben Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/ oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei jeglicher körperlicher Aktivität nehmen die Beschwerden zu.

Tabelle 2.1: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der modifizierten NYHA Klassifikation(5)

2.1.2 Definition

Eine weitere wichtige Veränderung, die in Dana Point beschlossen wurde, ist die neue Definition der PH. In einem vorbereitenden Review hatte Kovacs beschrieben, dass der pulmonalarterielle Mitteldruck unabhängig von Alter, Geschlecht und Abstammung bei invasiver Messung mit einem Pulmonalkatheter bei $14,0 \pm 3,3$ mmHg liegt. Weiterhin stellte er fest, dass der pulmonalarterielle Mitteldruck unter Belastung, abhängig vom

Alter, über den bisherigen Grenzwert von <30 mmHg ansteigt (7). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Druckwerte unter Belastung aus der neuen Definition ausgeschlossen und der Normalwert für den invasiv gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldruck auf < 21 mmHg festgelegt. Ein Mitteldruck von 21-25 mmHg wurde als grenzwertig und ein Druck > 25 mmHg als manifeste Hypertonie definiert (3).

2.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

2.2.1 Definition

Es gibt mehrere Definitionen der CTEPH, die entweder die unterschiedlichen Kriterien der Diagnostik oder die thromboembolische Genese der CTEPH berücksichtigen (8-10).

Die CTEPH ist in den ESC/ERS- Guidelines analog zur Definition der pulmonalen Hypertonie nach den folgenden Kriterien definiert (8):

1. Es liegt eine präkapilläre pulmonale Hypertonie vor mit einem mittleren pulmonal arteriellen Druck >25 mmHg bei einem PCWP <15 mmHg und einem pulmonal vaskulären Widerstand >2 Wood Einheiten.
2. Es sind multiple/ organisierte und chronisch thrombotische und embolische Verschlüsse in den Haupt-, Lappen-, Segmental- oder Subsegmentalarterien der Lunge nachweisbar.

Eine weitere Definition von Piazza und Goldhaber geht von der CTEPH als Folge einer Lungenembolie aus. Nach ihr liegt dann eine CTEPH vor, wenn die pulmonale Hypertonie nach einer Lungenembolie länger als 6 Monate persistiert (10). Bei dieser Definition werden die Patienten mit einer CTEPH ohne thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte jedoch nicht berücksichtigt (11).

2.2.2 Epidemiologie

Die CTEPH ist eine der häufigsten Formen der pulmonalen Hypertonie (8). Condliffe et al. registrierten einen Anstieg der Inzidenz um 75 % in einem Zeitraum von 5 Jahren, was in dem vermehrten Interesse an der Erkrankung durch neue Erkenntnisse und verbesserte Therapiemöglichkeiten begründet sein kann (12). Trotzdem sind ihre Inzidenz und Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung noch nicht genau bekannt (9, 13). Nur bei 50 – 80 % der Patienten findet man Hinweise auf thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte (14, 15). Die meisten Versuche, die Inzidenz der CTEPH zu bestimmen,

beziehen sich jedoch auf Populationen von Patienten mit einer Lungenembolie in der Vorgeschichte (9). Lange Zeit glaubte man, dass nur ein sehr geringer Anteil an Patienten mit Lungenembolie eine pulmonale Hypertonie entwickelt. Verschiedene Langzeit-Follow-up-Studien an Patienten mit akuter Lungenembolie im Zeitraum von 2004 bis heute zeigen jedoch eine sehr unterschiedliche Inzidenz der CTEPH von 0,4-8,8 % bei Patienten, die eine Lungenembolie überlebten (16, 17). Eindeutig ist allerdings, dass sich eine CTEPH erst im längeren zeitlichen Verlauf nach einer Lungenembolie entwickelt und die Inzidenz innerhalb der ersten 2 Jahre ansteigt (17).

2.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache der Entwicklung einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie ist noch nicht bekannt. Man geht davon aus, dass sie sowohl als Folge von einzelnen Lungenembolien oder -thrombosen als auch nach rezidivierenden kleinen Lungenembolien durch unvollständige Thrombolyse entsteht (9). Wie bereits erwähnt, entwickeln aber nicht alle Patienten nach einer Lungenembolie eine CTEPH (16, 17). Außerdem lässt sich nicht bei allen Patienten mit CTEPH ein thromboembolisches Ereignis in der Vergangenheit nachweisen (18, 19). Die Autoren sehen die Ursache darin, dass eine Lungenembolie auch asymptomatisch verlaufen kann und die Patienten erst später durch die klinischen Anzeichen der pulmonalen Hypertonie auffällig werden (20).

Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die bei einer CTEPH gehäuft auftreten. In der Regel sind dies nicht die klassischen Störungen der plasmatischen Gerinnung oder Fibrinolyse, wie die Mutation von Faktor V und die Veränderungen von Antithrombin, Protein C oder Prothrombin, die zu einer erhöhten Thrombophilie führen (9, 21). Vielmehr gibt es einige unabhängige Risikofaktoren, die bei Patienten mit CTEPH gehäuft auftreten. Dies sind ein Zustand nach Splenektomie (19, 22), das Tragen eines ventrikuloatrialen Shunts oder eines Herzschrittmachers mit Infektionen in der Vorgeschichte (18, 22). Weitere Risikofaktoren sind entzündliche Darmerkrankungen oder Osteomyelitis (9, 22), eine Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormonen (18), maligne Erkrankungen (18) und plasmatische Risikofaktoren, wie zirkulierende Antiphospholipidantikörper, die bei 20 % der CTEPH-Patienten auftreten (21). Außerdem steigt das Risiko einer CTEPH durch einen erhöhten Faktor VIII Spiegel und eine Blutgruppe, die nicht 0 ist (9, 23).

Da die klassischen plasmatischen Risikofaktoren für eine erhöhte Koagulabilität und eine gestörte Fibrinolyse nicht vermehrt bei CTEPH auftreten, vermutet man, dass eher pulmonale Gefäßveränderungen, beeinflusst durch Infektionen, immunologische Veränderungen, Schilddrüsenhormon-Substitution und Malignome, für die unvollständige Thrombolyse verantwortlich sind (9). Auf die weitere Pathophysiologie der Entwicklung des erhöhten PVR bei der CTEPH werde ich noch gesondert im weiteren Verlauf eingehen.

2.2.4 Diagnostik und Einteilung

Die pulmonale Hypertonie wird bei den meisten Patienten erst nach Monaten oder Jahren diagnostiziert, weil sie klinisch relativ spät auffällig werden. Die Progression der pulmonalen Hypertonie ist durch den zunehmenden Druck in den Pulmonalarterien bedingt. Hierdurch steigt die Nachlast des rechten Ventrikels und somit auch die Herzarbeit an, was in der Regel längere Zeit kompensiert werden kann (24, 25). Die zunehmende Belastung führt zur Entwicklung eines Cor pulmonale und schließlich zum Rechtsherzversagen mit den entsprechenden klinischen Zeichen. Das diagnostische Vorgehen bei CTEPH lässt sich in zwei Abschnitte unterteilen. Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG und Röntgenthorax liefern wichtige, aber häufig unspezifische Hinweise für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie. Echokardiographisch kann der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie erhärtet werden. Der Rechtsherzkatheter dient der invasiven Bestimmung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks und kann das Vorliegen der pulmonalen Hypertonie beweisen. Nach Diagnosesicherung der pulmonalen Hypertonie folgt die differenzialdiagnostische Abklärung möglicher Ursachen. Eine CTEPH muss bei pulmonaler Hypertonie immer ausgeschlossen werden und ist bei Patienten mit einer Lungenembolie in der Vorgeschichte besonders wahrscheinlich. Deshalb sollten Patienten mit akuter Lungenembolie, bei denen initial Zeichen einer pulmonalen Hypertonie erkennbar sind, nach 3-6 Monaten echokardiographisch auf einen persistierenden erhöhten pulmonalarteriellen Druck untersucht werden (8). Ein generelles Screening bei allen Patienten mit Lungenembolie ist jedoch nicht sinnvoll (26). Die Differenzialdiagnose CTEPH kann durch Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie und Computertomographie (CT) gesichert werden (8). Nachdem der Verdacht einer CTEPH durch V/Q Szintigraphie oder CT bestätigt ist, sollten die weitere Diagnostik und Abklärung der Operabilität in einem Zentrum zur Behandlung von CTEPH durchgeführt werden (8, 27).

Eine Pulmonalisangiographie (PA) und Magnetresonanztomographie (MRT) ergeben weitere Informationen über den Ausprägungsgrad der CTEPH, der über das weitere therapeutische Vorgehen entscheidet (8). Eine frühe Diagnose der CTEPH ist besonders wichtig, da eine frühzeitige Behandlung das Therapieergebnis positiv beeinflusst.

Anamnese

Am Anfang jeder Diagnostik steht die Anamnese. Anfänglich ist sie bei der pulmonalen Hypertonie wenig ergiebig, weil die Patienten erst relativ spät Beschwerden entwickeln. Sie ergibt recht unspezifische Symptome, wie Müdigkeit, Leistungsschwäche oder Belastungs- und später Ruhedyspnoe. Es können auch Symptome, wie unproduktiver Husten, thorakale Schmerzen, ein thorakales Engegefühl oder Synkopen bei Belastung, auftreten, die den Verdacht einer KHK nahelegen und bei vielen Patienten zu diagnostischen Verzögerungen führen. Die Anamnese hat jedoch Bedeutung für die Abschätzung des aktuellen Beschwerdebildes und der funktionellen Einschränkung und kann Auskunft über Beginn und Verlauf der aktuellen Beschwerden geben (24, 28). Des Weiteren sind bei der CTEPH eventuelle thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte ein wichtiger differenzialdiagnostischer Hinweis und geben einen Anhalt für das weitere diagnostische Vorgehen.

Körperliche Untersuchung

Auch bei der körperlichen Untersuchung gibt es im Frühstadium der CTEPH wenig Auffälligkeiten. Als Zeichen der vermehrten Rechtsherzbelastung können eine Tachykardie, ein akzentuierter zweiter Herzton durch die Betonung der pulmonalen Komponente, ein rechtsventrikulärer S4 Galopp und ein Systolikum über dem dritten bis fünften ICR links parasternal ohne charakteristische Fortleitung als Zeichen der Trikuspidalklappeninsuffizienz auftreten. Der pulmonale Untersuchungsbefund ist meistens unauffällig. Mit weiterem Fortschritt der Erkrankung kommt es zu zunehmenden Zeichen des Rechtsherzversagens und einer damit einhergehenden Stauung des venösen Systems. Es können eine zunehmende Trikuspidal- und Pulmonalklappeninsuffizienz sowie eine Stauung der Halsvenen und der unteren Extremitäten mit Zeichen der venösen Insuffizienz und Ödemen auftreten. Abdominal können eine Hepatomegalie, eine Splenomegalie und Aszites auffallen (24, 29). Der Lungenbefund ist in der Regel weiterhin unauffällig, kann aber bei begleitenden Lungenerkrankungen pathologisch sein und wichtige differenzialdiagnostische Hinweise für andere Formen der pulmonalen Hypertonie liefern. In 30 % der Fälle können Strömungsgeräusche über den Lungenfel-

dem auskultierbar sein, die durch turbulente Strömungen in den verengten großen Pulmonalgefäßen verursacht werden und nicht bei einem Befall der kleinen Pulmonalarterien auftreten (24, 30).

Elektrokardiogramm (EKG)

Das 12-Kanal-EKG als einfach verfügbare apparative Routineuntersuchung kann wichtige Hinweise für das Vorliegen einer Rechtsherzbelastung als Zeichen der pulmonalen Hypertonie liefern. Es zeigt Veränderungen, die auf einen erhöhten rechtsventrikulären Druck hinweisen, und Zeichen der Rechtsherzhypertrophie. Zeichen der Rechtsherzhypertrophie sind eine Veränderung des Lagetyps zum Steil- bis Rechtstyp, ein positiver Sokolow-Lyon Index für Rechtsherzhypertrophie, rSR- oder RSr-Konfiguration in V1 oder ein Verhältnis von R:S >1 mit R >0,5mV in V1 (31). Außerdem haben Klok et al. herausgefunden, dass mit einem Screening von Rechtsherzhypertrophiezeichen im EKG und NT-pro-BNP-Messungen bei Patienten mit dem klinischen Verdacht einer pulmonalen Hypertonie nach Lungenembolie diese effektiv ausgeschlossen werden kann (31).

Röntgenthorax

Anfangs kann der Röntgenthorax in zwei Ebenen unauffällig sein, es gibt jedoch zahlreiche Veränderungen, die auftreten können. Dies sind eine Kardiomegalie mit Rechtsherzvergrößerung, eine Vergrößerung der rechten descendierenden Pulmonalarterie und der Vena azygos, Bereiche mit verminderter Gefäßzeichnung, Atelektasen oder Pleurergüsse und Pleuraverdickungen (32, 33). Bereiche ohne Gefäßzeichnung und die Vergrößerung der rechten descendierenden Pulmonalarterie auf einen Durchmesser größer 20 mm mit Pleuraveränderungen sind besonders spezifisch für CTEPH (34).

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie ergibt zuverlässige Ergebnisse, die einen Rückschluss auf den pulmonalarteriellen und rechtsatrialen Druck erlauben. Außerdem können die Anatomie des rechten Ventrikels, seine Dilatation, seine Wandveränderungen und seine Funktion beobachtet werden. Die Echokardiographie sollte deshalb bei allen Patienten mit pulmonaler Hypertonie durchgeführt werden und ist Methode der Wahl zur nicht invasiven Diagnose der pulmonalen Hypertonie (8).

Rechtsherzkatheter

Bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung können der systolische, diastolische und mittlere pulmonalarterielle Druck, der zentralvenöse, der rechtsatriale, der rechtsventrikuläre

re Druck und der pulmonalkapillären Wedge-Druck (PCWP) bestimmt werden. Der PCWP lässt auf den linksatrialen Druck rückschließen und erlaubt den Ausschluss einer postkapillären pulmonalen Hypertonie (8). Mit der Thermodilution oder nach dem Fick-schen Prinzip kann zusätzlich das Herzzeitvolumen bestimmt werden. Weiterhin können die Blutgase in der Vena cava und Pulmonalarterie gemessen und zusätzlich arteriell bestimmt werden. Aus diesen Werten kann dann der pulmonalvaskuläre Widerstand berechnet werden.

Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie

Die Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie hat eine hohe Sensitivität und Spezifität beim Nachweis der CTEPH und ein normales Ergebnis schließt eine CTEPH nahezu aus. Sie stellt ein einfaches Verfahren dar, das weitverbreitet und gut verfügbar ist. Eine CTEPH ist dann wahrscheinlich, wenn bei der Perfusionsszintigraphie wenig anreichernde, minderperfundierte Lungenabschnitte erkennbar sind, die in der Ventilationsszintigraphie nicht auftreten (35). Deshalb sollte sie bei allen Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit dem Verdacht einer thromboembolischen Genese durchgeführt werden (8).

Computertomographie (CT)

Computertomographisch gibt es verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten, wie die High-Resolution-CT und die CT-Angiographie der Pulmonalarterien (CTPA). Die High-Resolution-CT dient im Wesentlichen der Beurteilung des Lungenparenchyms. Sie ergibt bei der CTEPH verschiedene Parenchymzeichen, wie Narben, Mosaik Perfusionsmuster, fokale Trübungen und Bronchodilatation (36), und kann auch wichtige Informationen bei anderen Ursachen der PH liefern (8).

Die CTPA hat die V/Q-Szintigraphie bei der Diagnose der CTEPH noch nicht vollständig verdrängt, beide Verfahren ergänzen sich gegenseitig. Ein negativer Befund in der V/Q-Szintigraphie schließt eine CTEPH nahezu aus, da die V/Q-Szintigraphie eine höhere Sensitivität als die CTPA hat (35). Ein Normalbefund in der CTPA schließt eine CTEPH hingegen nicht aus (27). Sie ist jedoch essenziell bei der weiteren Abklärung der Operabilität und Lokalisation der pulmonalarteriellen Verschlüsse zur Operationsplanung (10, 35). Die CTPA ergibt vaskuläre Auffälligkeiten, die sich in direkte pulmonalarterielle Zeichen, Zeichen der pulmonalen Hypertonie und der systemischen Kollateralenbildung unterteilen lassen (36).

Pulmonalisangiographie

Mit der Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) der pulmonalen Arterien können das genaue Ausmaß und die Lokalisation der Pulmonalarterienverschlüsse bestimmt werden. Sie wird selektiv für beide Seiten durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind wichtig für die Beurteilung der Operabilität. Um Doppeluntersuchungen zu vermeiden, sollte sie in den auf CTEPH spezialisierten Therapiezentren durchgeführt werden, in denen die Ergebnisse durch einen erfahrenen Chirurgen beurteilt werden können (8, 10, 27). Zeichen für eine CTEPH bei der Pulmonalisangiographie sind: wandständige Kontrastmittelaussparungen, sogenannte „pouching defects“, quer verlaufende Netze und Membranen, sogenannte „webs and bands“, Intimaunregelmäßigkeiten, abrupte Gefäßverengungen und Kalibersprünge der großen Arterien und vollständige Obstruktionen der Haupt-, Lappen- oder segmentalen Gefäße an ihren Abgängen (37).

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT hat gegenüber der V/Q Szintigraphie, der CT und der Pulmonalisangiographie den entscheidenden Vorteil, dass sie keine Strahlenbelastung verursacht, keine nephrotoxischen jodhaltigen Kontrastmittel appliziert werden müssen und dass sie im Gegensatz zur Pulmonalisangiographie nicht invasiv ist (38). Der Vorteil der geringen Strahlenbelastung ist besonders bei jungen Patienten und bei häufigen Folgeuntersuchungen, wie im Verlauf nach PEA, wichtig. Durch prä- und postoperative MRT werden wichtige Grundlagen für eine nicht invasive Verlaufsbeurteilung gelegt (39). Die MRT wurde noch nicht in die aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der CTEPH aufgenommen. Sie wird jedoch in spezialisierten Zentren angewendet und kann innerhalb einer nicht invasiven Untersuchung durch zahlreiche Untersuchungstechniken wichtige zusätzliche Informationen im Rahmen der prä- und postoperativen Untersuchungen liefern (20, 27, 40).

Die MR Angiographie (MRA) der Lungengefäße liefert ähnliche Ergebnisse wie die CTPA und PA. Auch sie zeigt die typischen Zeichen, wie intraluminale „webs und bands“, Gefäßabbrüche und organisierte Thromben(40). Durch die geringere Auflösung ist sie ab der Größe von segmentalen Pulmonalarterien der CTPA und PA unterlegen, dies kann je nach Ausprägung der CTEPH von geringer Bedeutung sein, wenn sich die Gefäßverschlüsse und somit auch die Operationen nur bis zu diesem Punkt erstrecken (39). Aussagen über die Mikrozirkulation des Lungengewebes lassen sich mit Perfusionsmessungen gewinnen, die Ergebnisse stimmen jedoch nur zu 79 % mit denen der

Perfusionsszintigraphie überein (41). Die Perfusions-MRT ist noch weit davon entfernt, ein klinisches Standardverfahren zu werden. Sie kann jedoch wichtige Informationen im Zusammenhang mit der MRA liefern, indem sie eine Übereinstimmung oder ein Mismatch der Gefäßverschlüsse mit den minderperfundierten Bereichen zeigt (38).

Die wichtigste Anwendung ist die kardiale Magnetresonanztomographie, die durch volumetrische Messungen und Flussmessungen wichtige Informationen zu Ventrikelfunktion und Flussgeschwindigkeiten in der Pulmonalarterie liefert. Auf sie werde ich im Verlauf gesondert eingehen.

2.2.5 Therapie

Zur Therapie der CTEPH gibt es genaue Empfehlungen in den Leitlinien der European Society of Cardiology und European Respiratory Society zur pulmonalen Hypertonie (8). Nachdem ein Verdacht auf CTEPH bestätigt ist, sollte bei jedem Patienten eine lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten begonnen werden, mit der Ziel-INR von 2,0 bis 3,0. Weitere diagnostische Maßnahmen und therapeutische Entscheidungen sollten in einem Expertenzentrum für CTEPH getroffen werden, weil dort die interdisziplinäre Diskussion von Internisten, Radiologen und Chirurgen möglich und eine entsprechende Erfahrung vorhanden sind (8).

CTEPH kann im Gegensatz zu den meisten anderen Formen der pulmonalen Hypertonie kurativ therapiert werden. Die potenziell kurative Therapie für CTEPH ist die pulmonale Endarterektomie (PEA), sie gilt als Therapie der Wahl (42). Alternativ kann eine Herz-Lungentransplantation oder eine medikamentöse Therapie erfolgen.

Pulmonale Endarterektomie (PEA)

Eine PEA sollte aus drei wesentlichen Gründen durchgeführt werden und hat die folgenden Intentionen (43, 44):

1. Das hämodynamische Ziel, ein Rechtsherzversagen durch die PH zu verhindern.
2. Das respiratorische Ziel, das Ventilations-Perfusions-Verhältnis durch eine Wiedereröffnung schlecht durchbluteter Lungenabschnitte zu verbessern.
3. Das prophylaktische Ziel, eine weitere Verschlechterung der RV-Funktion, eine weitere retrograde Vergrößerung des Thrombus und die Entstehung einer sekundären Vaskulopathie in den freien Gefäßen zu verhindern.

Ziel der PEA ist nach Möglichkeit die vollständige Endarterektomie zur Wiederherstellung der normalen hämodynamischen Verhältnisse. Häufig sind lediglich eine Reduktion des pulmonalen Widerstands und eine Verbesserung des pulmonalen Ventilations-Perfusions-Verhältnisses möglich. Deshalb ist die genaue Auswahl der Patienten für die Ergebnisse der PEA besonders wichtig. Thistlethwaite et al. fanden bei der Analyse der Ergebnisse von 1100 Operationen an der UCSD (University of California, San Diego) heraus, dass die perioperative Mortalität wesentlich mit der erreichten postoperativen PVR korreliert. Die Gesamtmortalität aller Patienten lag hierbei bei 4,7 %, die der Patienten mit einem postoperativen PVR $>500 \text{ dynes/sec*cm}^{-5}$ lag dabei bei 5,7 %, die der Patienten mit einem PVR $<500 \text{ dynes/sec*cm}^{-5}$ nur bei 1,2 % (43). Genaue Vorgaben, ab welcher relativen oder absoluten postoperativen Reduktion des PVR eine Operation rechtfertigen, existieren noch nicht. Ebenso gibt es keine Vorgaben für eine präoperativ abgeschätzte minimale Reduktion des PVR. Der Grund hierfür ist unter anderem, dass die Differenzierung der Anteile der operablen thromboembolischen Komponente und der mikroangiopathischen Komponente recht subjektiv, basierend auf der Erfahrung der beteiligten Experten, erfolgt (45). Es gibt jedoch einige Grundkriterien zur Auswahl der Patienten in den Leitlinien des American College of Chest Physicians (46):

- Symptome der New York Heart Association Klasse III oder IV,
- ein präoperativer PVR $>300 \text{ dynes/sec*cm}^{-5}$,
- operativ erreichbare Thromben in den Haupt-, Lappen- oder Segmentarterien,
- keine signifikanten Begleiterkrankungen.

In der University of California, San Diego (UCSD), wurden diese Kriterien mit der zunehmenden Erfahrung und dem geringeren Operationsrisiko inzwischen erweitert. Es werden nach Möglichkeit auch Patienten, die in Ruhe noch wenig symptomatisch sind und eventuell erst unter Belastung Symptome zeigen, bei denen aber angiographisch Zeichen einer CTEPH erkennbar sind, operiert. Dadurch soll eine Progression der pulmonalen Hypertonie durch ein Remodelling in den freien Gefäßen zu verhindert werden, die Outcome und Prognose bei einem späteren Operationszeitpunkt verschlechtern würde. Es gelten auch keine Maximalwerte mehr für PVR oder Rechtsherzversagen, ab denen eine Operation nicht mehr möglich ist, ebenso sollten Alter und komplizierte Begleiterkrankungen der Patienten kein Hindernis für eine Operation sein (14, 47). Die

einzigste absolute Kontraindikation für eine PEA ist eine schwere obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung (43).

Die aktuelle Operationstechnik für die PEA wurde 1989 an der University of California, San Diego (UCSD), etabliert und größtenteils von Dr. S. W. Jamieson entwickelt (45, 47). Kernpunkt der Operation ist die Entfernung des thrombotischen Materials aus den Hauptästen, Lobär-, Segment- und Subsegmentarterien der rechten und linken Arteria Pulmonalis. Dies ist fibrotisch durchbaut und untrennbar mit der Intima verwachsen. Es verursacht häufig starke Intimaverdickungen und intraluminale Verflechtungen. Deshalb erfolgt die Entfernung mittels einer Endarterektomie, bei der im Gegensatz zur Thrombektomie die Intima und Teile der Media gemeinsam mit dem thrombotischen Material entlang der Media aus dem Gefäß entfernt werden (47). Vor der Operation wird der Patient an eine Standardüberwachung angeschlossen, die ein Oberflächen EKG, Pulsoximetrie, Temperaturmessungen, eine radiale und femorale Blutdruckmessung und die Messung des Blutdrucks in der Arteria pulmonalis über einen Swan-Ganz-Katheter beinhaltet. Zu Beginn der Operation wird eine mediane Sternotomie durchgeführt und das Perikard eröffnet. Nachdem der kardiopulmonale Bypass etabliert ist, wird die Hypothermie eingeleitet und der Patient heruntergekühlt. Der linke Ventrikel wird während der OP über die Vena pulmonalis kanüliert und dekomprimiert, um den venösen Rückfluss von Blut aus den bronchialarteriellen Anastomosen in das OP Gebiet zu vermeiden. Danach wird der elektrische Herzstillstand durch Injektion einer kardioplegen Lösung in die abgeklemmte Aorta eingeleitet und die rechte Arteria pulmonalis longitudinal eröffnet. Nachdem die gewünschte Schicht in der Media der Arterie dargestellt ist, wird mit der Endarterektomie begonnen und der kardiopulmonale Bypass gestoppt. Dieser zwischenzeitliche Kreislaufarrest ist notwendig, damit die Sicht im Operationsgebiet nicht durch Blut behindert wird, das aus den bei CTEPH zahlreich auftretenden Shunts zwischen systemischen und pulmonalen Arterien zurückfließt. Nach erfolgreicher Entfernung des thrombotischen Materials von proximal nach distal wird die Arterie wieder verschlossen und der Patient für ungefähr 15 min mit dem kardiopulmonalen Bypass reperfundiert, um die Hypoxiezeit zu verkürzen. Nun wird die Endarterektomie auch bei der linken Pulmonalarterie durchgeführt. Schließlich wird der Patient langsam wieder erwärmt, der Bypass entfernt und Perikard und Sternotomie wieder verschlossen (42, 47).

Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist bei drei Patientengruppen mit CTEPH sinnvoll (8):

1. Patienten, bei denen eine Operation nicht möglich ist.
2. Patienten, die eine präoperative Therapie benötigen, um sie hämodynamisch zu stabilisieren.
3. Patienten mit verbleibenden oder erneut auftretenden Symptomen nach einer Operation.

Momentan gibt es kein medikamentöses Therapieschema der CTEPH in Europa und den USA, das ausführlich in Studien überprüft wurde. Die einzige randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studie BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) konnte eine signifikante Verbesserung des pulmonalen Gefäßwiderstands durch Bosentan, aber keine Verbesserung der funktionellen Parameter und keine Verzögerung der klinischen Verschlechterung zeigen. Es gibt jedoch Hinweise, dass Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, die in der PAH Therapie etabliert sind, bei einigen CTEPH Patienten wirken (8). Seit 2002 wurde eine Zunahme der präoperativen, medikamentösen Therapie bei CTEPH verzeichnet (12). Dabei gab es keine signifikanten Hinweise auf eine Verbesserung der postoperativen Prognose, aber Hinweise auf eine Verzögerung der PEA und gesteigerte Therapiekosten durch die unnötige medikamentöse Therapie (48). Deshalb sollte auch eine medikamentöse Therapie immer in einem Expertenzentrum beschlossen werden (27).

Lungentransplantation

Lungentransplantationen können als Einzel-Lungen-, vollständige Lungentransplantation oder Herz-Lungentransplantation durchgeführt werden. Bei der Indikationsstellung zur Lungentransplantation gelten die üblichen Transplantationsrichtlinien und als CTEPH spezifische Kriterien eine voraussichtliche Lebenserwartung unter einem Jahr, eine NYHA Klasse III oder IV und eine progrediente Verschlechterung von Dyspnoe und Hämodynamik. Die Transplantation hat jedoch zahlreiche Nachteile, wie: Mangel an ausreichend Transplantaten, hohe postoperative Mortalität, lebenslange Immunsuppression mit dem Risiko von Infektionen und lymphoproliferativen Erkrankungen sowie akute und chronische Abstoßungsreaktionen (42). Deshalb ist eine Lungentransplantation nur als letzte Therapiemöglichkeit bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, bei

denen eine PEA nicht möglich ist oder keinen ausreichenden Erfolg hatte und die PH durch Medikamente nicht adäquat zu behandeln ist (45).

2.2.6 Prognose

Unbehandelt ist die Prognose bei CTEPH schlecht. Eine Studie von Riedel et al. zeigte eine Abhängigkeit der Prognose vom pulmonalarteriellen Druck zum Zeitpunkt der Diagnose. Dabei lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von über 40 mmHg bei 30 % und ab einem Druck von mehr als 50 mmHg bei lediglich 10 % (49).

Durch die moderne medizinische Versorgung und die Verfügbarkeit von Medikamenten zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie scheint sich die Prognose der CTEPH inzwischen verbessert zu haben. Eine aktuelle Untersuchung an Patienten mit inoperabler CTEPH, die lediglich medikamentös therapiert wurden, zeigte eine 1- und 3-Jahres-Überlebensrate von 82 % und 70 %. Patienten, die mit einer PEA therapiert werden konnten, hatten hingegen Überlebensraten von 88 % und 76 % (12).

Die erfolgreichste Therapie bei CTEPH ist demzufolge die PEA. Nach der PEA bessern sich Leistungsfähigkeit und Hämodynamik der Patienten signifikant. Die meisten Patienten haben präoperativ eine NYHA Klasse III oder IV und postoperativ eine von I oder II. Die 6-Minuten-Gehstrecke wird ebenfalls signifikant länger (12, 15).

Die perioperative Prognose wird dabei entscheidend durch die Erfahrung der Operateure und des behandelnden Zentrums in Auswahl und Versorgung der Patienten beeinflusst. In einer retrospektiven Auswertung von 1200 Patienten, die von 1970 bis 2002 an der UCSD operiert wurden, zeigte sich bei den ersten 200 Patienten eine perioperative Mortalität von 17 %, bei den folgenden 500 eine Mortalität von 8,8 % und bei den letzten 500 Patienten nur noch eine Mortalität von 4,4 % (14). Die perioperative und postoperative Prognose korrelieren sowohl mit dem präoperativen als auch mit dem verbleibenden postoperativen PVR (15). Aktuelle Langzeitergebnisse zur Überlebensrate nach PEA sind rar. Da inzwischen aber einige CTEPH Register gegründet wurden (12, 15), wird es in Zukunft wohl solidere Daten geben. Eine ältere Studie von 1999 ergab eine 6-Jahres-Überlebensrate nach PEA von 75 % (50).

2.2.7 Pathophysiologische Veränderungen des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR)

Normalerweise wird ein Thrombus durch Organisation und Rekanalisation aufgelöst. Initial wandern Zellen aus dem Knochenmark, neutrophile Granulozyten und Monozyten in den Thrombus ein, die chemotaktische Stoffe sezernieren und zu einer Organisation des Thrombus führen. Weiterhin kommt es durch Angiogenese zum Einsprossen von neuen Gefäßen in den Thrombus, die ebenfalls zur Rekanalisation beitragen (9). Bei CTEPH scheinen diese Prozesse gestört zu sein, sodass es zu einer unvollständigen Auflösung und Fibrosierung des Thrombus kommt. Die großen elastischen Gefäße können dadurch verschlossen bleiben oder nur teilweise rekanalisiert werden. Rekanalisationen und randständige Verdickungen in den großen, elastischen Gefäßen sind später in der PA, der CTPA und der MRA als Gefäßabbrüche, Stenosen oder intravaskuläre, netzartige oder bandförmige Läsionen (Webs and Bands) zu erkennen (47). Makroskopisch sehen die Thromben weißlich aus und bestehen aus organisiertem Gewebe, das fest mit der Media der Gefäße verbunden ist und die physiologische Intima ersetzt (25). Histologische Untersuchungen von thrombotischem Material zeigen entzündliche Veränderungen der Intima mit unterschiedlicher Zusammensetzung aus Kollagen, Elastin, Hämosiderin, arteriosklerotischen Veränderungen und Kalzifikationen (51). Durch den thrombotischen Verschluss der großen, elastischen Gefäße von den Hauptarterien bis zur Ebene der subsegmentalen Gefäße kommt es zu pathophysiologischen Veränderungen. Bei den meisten CTEPH Patienten sind mehr als 40 % des Gefäßbetts verschlossen (42), wodurch PVR und MPAP ansteigen. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass der Anstieg des PVR nicht allein hierdurch verursacht wird (42):

- eine geringe Korrelation zwischen PVR und Ausdehnung der Thromben in den proximalen Gefäßen;
- der progrediente Anstieg des PVR im Verlauf der CTEPH, ohne Hinweise auf erneute thromboembolische Verschlüsse;
- Zeichen für eine postoperative Umverteilung des Blutflusses von den freien Gefäßen auf die endarterektomierten Gefäße, die auf einen erhöhten PVR in den ursprünglich freien Gefäßen hinweisen;
- Histologisch nachgewiesene Veränderungen in den kleinen pulmonalen Gefäßen (52);

- und eine persistierende pulmonale Hypertonie nach erfolgreicher Endarterektomie.

Aus den oben genannten Gründen vermutet man eine Beteiligung der kleinen Gefäße. Dafür sind drei verschiedene Mechanismen möglich (53): die Obstruktion kleiner subsegmentaler elastischer Gefäße, die bei der PEA nicht erreichbar sind. Außerdem eine pulmonale Arteriopathie in den kleinen, muskulären Arterien und Arteriolen distal der freien elastischen Gefäße und eine Arteriopathie in den kleinen muskulären Arterien und Arteriolen distal der verschlossenen, elastischen Gefäße. Die Pathologie der Obstruktion der kleinen, elastischen Gefäße ähnelt der der großen Gefäße und geht auch mit Gefäßverschlüssen, Stenosen sowie „webs“ und „bands“ einher (53). Die Entstehung der Arteriopathie in den muskulären Gefäßen distal der freien, elastischen Gefäße lässt sich durch den Anstieg von PVR und MPAP erklären. Sie führen zur Zunahme des Blutflusses in den offenen Gefäßen und somit zum Anstieg der Scherkräfte vor allem auf die präkapillären, muskulären Arterien und Arteriolen. Diese Scherkräfte verursachen ein Remodelling der Gefäße (54). Histologisch ähneln die Gefäßveränderungen denen bei der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie und anderen Formen der pulmonalen Hypertonie. Es treten Intimahyperplasie, Mediaverdickungen und plexiforme Läsionen auf. Sie gelten inzwischen als unspezifisch für die Ursache der pulmonalen Hypertonie, aber als charakteristisch bei schwerer pulmonalarterieller Hypertonie (52, 53).

Die Gefäßveränderungen distal der verschlossenen Gefäße führen zu präkapillären bronchopulmonalen Anastomosen, Endotheldysfunktion und Gefäßremodelling (42). Dieses Gefäßremodelling ähnelt histologisch dem Remodelling in den anderen kleinen Gefäßen bei CTEPH und pulmonaler Hypertonie (53).

Begleitend zu den beschriebenen Veränderungen in den großen und kleinen Pulmonalgefäßen, die zu einem fortschreitenden Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstands und Drucks führen, kommt es im Rahmen der steigenden Rechtsherzbelastung zu Veränderungen des gesamten Herzkreislaufsystems. Diese führen zu den klassischen Symptomen der pulmonalen Hypertonie.

2.3 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

2.3.1 Allgemeines

Geschichte

Die nukleäre Magnetresonanz wurde 1945 von Edward Purcell und Felix Bloch, und zwar unabhängig voneinander, entdeckt und beschrieben. 1952 wurden sie dafür mit dem Nobelpreis geehrt (55). Lauterbur und Mansfield gelang in den 1970er Jahren die Weiterentwicklung der MR – Technik, um sie für die medizinische Anwendung nutzbar zu machen (56). Für die breite medizinische Anwendung war eine Nutzung der Magnetresonanz (MR) erst ab den frühen 1980er Jahren von Interesse (57). 1985 gelang der Durchbruch in der klinischen Anwendung der MRT mit der Etablierung der Fast Low-Angle Shot (FLASH) Sequenzen, die eine wesentlich schnellere Bilderfassung erlaubten. Die FLASH Sequenzen ermöglichten es das erste Mal, Bilder in hoher Geschwindigkeit und in Serie aufzunehmen, wodurch die Aufnahme von Filmsequenzen des Herzens möglich wurde (58).

Diagnostische Möglichkeiten und Indikationen

Heute sind mit der CMR zahlreiche Untersuchungen möglich, wie die Untersuchung von rechtsventrikulärer und linksventrikulärer Funktion und Masse, die Bestimmung der Myokardperfusion und der Myokardvitalität mithilfe von Kontrastmitteln, die Dobutamin Stress MRT, die Darstellung der Koronararterien und der großen Gefäße und die Flussbestimmung mit Phasenkontrastmessungen (59). Diese können bei koronarer Herzerkrankung, angeborenen oder erworbenen Herzklappenvitien, angeborenen Fehlbildungen oder erworbenen Erkrankungen der großen Gefäße, Myokarditiden und Perikarderkrankungen eingesetzt werden (59, 60).

Die CMR bietet viele Vorteile, die eine ideale kardiale Bildgebung haben sollte. Sie schadet den Patienten nicht, weil sie keine Strahlenbelastung durch ionisierende Strahlen verursacht (38, 59, 60) und die verwendeten Kontrastmittel nicht nephrotoxisch sind (61, 62). Weiterhin haben ihre Ergebnisse eine geringe Untersucherabhängigkeit, die CMR ist somit auch gut geeignet, um kardiovaskuläre Veränderungen durch Wiederholungsuntersuchungen über einen längeren Zeitraum zu beobachten (60). Durch eine Vielzahl von Anwendungsformen können umfassende Informationen in einem Untersuchungsgang, „one stop shop“, gewonnen werden (59, 60).

Technische Grundlagen der MRT

Die Bildgebung durch Magnetresonanz beruht auf einer Wechselwirkung zwischen Atomkernen und Magnetfeldern. Die magnetischen Kräfte wirken dabei lediglich auf die Atomkerne und nicht auf die Elektronen aus der Atomhülle, die an den chemischen Bindungen der DNA beteiligt sind. Bei der konventionellen Bildgebung werden diese durch Röntgenstrahlung angeregt, was zu Veränderungen in den chemischen Bindungen und somit zu DNA Schäden führen kann (60). Im Gegensatz zur ionisierenden Strahlung ist damit eine sichere Exposition der Patienten möglich. Atomkerne mit unpaarigen Spins haben ein magnetisches Moment, das sich entlang eines Magnetfelds ausrichten kann. Bei der MRT nutzt man dieses Phänomen, indem man den Patienten in ein Magnetfeld von 1,5 bis 3 T legt. Dadurch richten sich die Spins entlang des Magnetfelds aus und es entsteht eine Magnetkraft, deren Kraftvektor mit einer feldabhängigen Präzessionsfrequenz rotiert und in Richtung des Magnetfelds zeigt. Weil dieser Kraftvektor in die gleiche Richtung wie das Magnetfeld zeigt, kann er von außen nicht gemessen werden. Radiofrequenzspulen können durch elektromagnetische Radiowellen mit der gleichen Frequenz wie die Präzessionsfrequenz Energie auf die Spins übertragen, wodurch der Kraftvektor von seiner ursprünglichen Richtung abweicht. Der Abweichungswinkel wird als „Flip Angle“ bezeichnet. Diese Abweichung erzeugt eine elektromagnetische Schwingung, die mit Detektorspulen gemessen werden kann. Nach einiger Zeit geben die Spins ihre Energie wieder an das umgebende Gewebe ab und der Kraftvektor richtet sich wieder entlang des Magnetfelds aus. Dabei können eine longitudinale und eine transversale Relaxationszeit, die als T1- und T2- Relaxationszeit bezeichnet werden, differenziert werden. Sie sind von der Beschaffenheit des umgebenden Gewebes abhängig und werden im MRT-Bild als unterschiedliche Grauwerte dargestellt. Damit die Signale lokalisiert und einem Punkt im errechneten Bild zugeordnet werden können, sind zusätzliche Magnetfelder notwendig, die von Gradientenspulen erzeugt werden. Diese Gradientenfelder werden ein- und ausgeschaltet, wodurch ein inhomogenes Magnetfeld entsteht, in dem einzelne Punkte lokalisiert werden können (60). Die aufgezeichneten Informationen werden als einzelne Punkte in einem virtuellen Raum, der als K-Raum bezeichnet wird, gespeichert. Später werden aus diesem einzelne MRT Bilder errechnet (63).

Zu der Erfassung der Bilder gibt es verschiedene Sequenzen. Sie unterscheiden sich in der Abfolge der einzelnen Schritte bis zur Bilderfassung und in räumlichem und zeitli-

chem Auflösungsvermögen. Gängige, in der CMR verwendete Sequenzen sind Spin Echo, Gradienten Echo, Steady State Free Precession (SSFP) und Echo Planar Imaging (EPI) Sequenzen. Für Anwendungen, die eine besonders hohe zeitliche Auflösung erfordern, gibt es Fast Low Angle Shot (FLASH), EPI oder SSFP als ultraschnelle Sequenzen, die eine Bildakquisition in <200 ms erlauben (60). Mithilfe der schnellen MR-Sequenzen und der EKG-gesteuerten Synchronisation der Bildakquisition mit dem Herzzyklus können Filmsequenzen aufgenommen werden, die zum Beispiel den Herzschlag darstellen. Diesen Vorgang bezeichnet man als „Cine Imaging“ (63).

2.3.2 Anwendungsmöglichkeiten der CMR bei CTEPH

Cine Imaging ermöglicht es, den Herzzyklus aufzuzeichnen. Dadurch können volumetrische Messungen des rechten und linken Ventrikels vorgenommen werden. Es können endsystolisches und enddiastolisches Volumen, Schlagvolumen, Ejektionsfraktion und Myokardvolumen, -beweglichkeit und -masse bestimmt werden. Diese sind sehr genau und gut zu reproduzieren und sind inzwischen Goldstandard zur Bestimmung der rechtsventrikulären und linksventrikulären Struktur und Funktion bei verschiedenen Herzerkrankungen (39, 60, 64). Weitere Anwendungsmöglichkeiten werden im Folgenden erläutert.

2.3.3 Phasenkontrast-MRT

Die Phasenkontrast-MRT dient der Flowquantifizierung. Dabei werden spezielle Gradienten Echo Sequenzen als Cine Imaging durchgeführt. Dieses Verfahren wird auch als „MR velocity Mapping“ oder „velocity-encoded cine MR“ bezeichnet (65). Normalerweise werden die Bilddaten bei der MRT aus den unterschiedlichen Amplituden der MR Signale errechnet, die im K-Raum gespeichert sind. Bei der Phasenkontrast-MRT werden hingegen die Phasen verwendet, um die flusscodierten Bilder zu errechnen (65). Die Berechnung der Flussgeschwindigkeiten in den Gefäßen basiert auf dem physikalischen Prinzip, dass bei den Protonen im Blut eine Phasenverschiebung auftritt, während sie durch ein Gradientenfeld fließen. Diese Phasenverschiebung verhält sich proportional zu der Flussgeschwindigkeit und der Stärke des Gradientenfelds und kann einen Betrag von -180° bis $+180^\circ$ annehmen. Wird der Betrag von $\pm 180^\circ$ überschritten, kommt es zu Artefakten und einer Verfälschung der Messergebnisse, zu dem „Aliasing“. Deshalb wird vor der Untersuchung die zu erwartende maximale Flussgeschwindigkeit (V_{enc} [cm/sec]) im untersuchten Gefäß angegeben, damit die Gradienten-

feldstärke und somit der Phasenkontrast entsprechend angepasst werden können. Dieser Vorgang wird als velocity encoding bezeichnet (66).

Die Phasenkontrast-MRT ermöglicht, ähnlich der Doppler-Echokardiographie, die Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten und Richtungen. Ihr Vorteil gegenüber der Doppler-Echokardiographie ist die Möglichkeit, Flüsse in allen Richtungen und Ebenen messen zu können. Durch die Bestimmung von Flussprofilen über den gesamten Querschnitt von Gefäßen können Flussvolumina berechnet werden (67). Ihre Ergebnisse sind sehr präzise, gut zu reproduzieren und haben nur eine geringe Fehlerrate (65, 66, 68). Anwendungsgebiete sind Flussmessungen in den großen Gefäßen, wie der Aorta und den Pulmonalarterien (40), und bei Herzvitien.

2.3.4 Perfusionmessungen, Time to Peak (TTP) und mean Transit Time (MTT)

MR-Perfusionmessungen sind etablierte Verfahren, um Perfusionsdefekte bei Lungenerkrankungen und Lungengefäßerkrankungen zu diagnostizieren (69, 70). Sie können ebenfalls bei der Differenzierung von pulmonaler Hypertonie eingesetzt werden (41, 71). Neben den etablierten Messungen können bei dieser Untersuchung einige zusätzliche Zeiten gemessen werden, die Rückschlüsse auf die Kontrastmittelverteilung erlauben. Dies sind die Zeit von der Kontrastmittelinjektion bis zur höchsten Konzentration/ Signalintensität (SI) in der Pulmonalarterie (TTP) und die mittlere Zeit, die das Kontrastmittel braucht, um die Pulmonalarterie zu passieren (MTT). Zeitlich aufgelöste MR angiographische (time resolved MRA) Untersuchungen, bei denen Kontrastmittel verwendet wurde, zeigten, dass TTP(72) und MTT(72, 73) im rechten Ventrikel und in der Pulmonalarterie bei pulmonaler Hypertonie mit dem mPAP und PVR korrelieren, da erhöhter Druck und Widerstand die Propagation des Kontrastmittels in den Pulmonalgefäßen limitieren.

2.3.5 Surrogatmarker des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR), des pulmonalarteriellen Drucks und pulmonalvasculären Remodellings

Einige Parameter, die mittels Magnetresonanztomographie ermittelt werden können, wurden bereits in wissenschaftlichen Arbeiten validiert. Die folgenden Parametern, die während einer Phasenkontrast-MRT der Pulmonalarterie erfasst werden, können als Surrogatmarker für den PVR und die pulmonale Hypertonie verwendet werden, weil diese mit ihnen korrelieren und Hinweise auf das pulmonalarterielle Remodelling liefern(40, 72, 74-85).

Maximale Flussgeschwindigkeit - Peak Velocity

Die Messung der Peak Velocity erfolgt mit der Phasenkontrast-MRT. Sie gibt die maximale Fließgeschwindigkeit in der Pulmonalarterie an.

Bisherige Untersuchungen an Patienten mit CTEPH zeigten eine geringe Korrelation ($r=0,6$) von MPAP und maximaler Flussgeschwindigkeit. Es zeigte sich jedoch eine gute Korrelation ($r=0,8$) zwischen der Differenz der maximalen prä- und postoperativen Flussgeschwindigkeit und der Differenz des prä- und postoperativen MPAP (40). Weitere Untersuchungen belegten einen signifikanten Anstieg der maximalen Flussgeschwindigkeit nach PEA und eine Korrelation von $r=0,5$ mit der Reduktion des Gefäßwiderstands PVR und von $r=0,6$ mit der Reduktion des MPAP (74).

Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit – Average Velocity

Auch die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit, gemessen im Truncus pulmonalis, korrelierte bei Untersuchungen an Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit dem mPAP und dem PVR (76).

Acceleration Time (AT)

Die Ermittlung der Acceleration Time erfolgt anhand der Flusskurvenanalyse. Sie ist ein weiterer Surrogatmarker. Die Acceleration Time ist die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Flussgeschwindigkeit. Sie ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Sowohl die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen, die Compliance der Gefäßwände als auch der Gefäßdurchmesser können sie beeinflussen. Untersuchungen an einem widerstandsbasierten Tiermodell weisen einen linearen Zusammenhang zwischen der magnetresonanztomographisch bestimmten Acceleration Time und dem pulmonalarteriellen Druck nach (77).

Es existieren bereits Untersuchungen, die bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie die Acceleration Time und ihren Zusammenhang mit dem pulmonalarteriellen Druck und Gefäßwiderstand beschreiben (76, 77, 81-83, 86).

Area Change

Die Area Change [cm^2] gibt die Differenz zwischen dem maximalen und dem minimalen Durchmesser [cm^2] der Pulmonalarterie an. S. Ley et al bezeichneten sie in ihren Untersuchungen als distensibility und zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit PAH und Gesunden (81). Auch bei Patienten mit CTEPH, bei denen eine

PEA durchgeführt wurde, zeigte sich prä- und postoperativ ein signifikanter Unterschied des Pulmonalarterien-Durchmessers (74).

Relative Area Change

Durch die Berechnung der relativen Flächenänderung werden die Werte besser vergleichbar. Untersuchungen an Patienten mit pulmonaler Hypertonie und gesunden Probanden ergaben eine Abnahme der relativen Flächenänderung bei pulmonaler Hypertonie (75, 76). Weitere Untersuchungen wiesen nach, dass die relative Flächenänderung sich ähnlich wie die Elastizität der Pulmonalarterien verhält, mit dem PVR, mittleren und systolischen pulmonalarteriellen Druck korreliert und als Vorhersagewert für die Sterblichkeit von Patienten mit pulmonaler Hypertonie verwendet werden kann (75, 79).

Systolic Notch

Systolic Notch bezeichnet ein Phänomen, das sich echokardiografisch bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie darstellen lässt. Dabei zeigt sich ein frühzeitiger Pulmonalklappenschluss mit darauf folgender erneuter Öffnung während der Systole, der mit einer systolischen Dezeleration in der Flusskurve des rechtsventrikulären Ausflusstraktes einhergeht (78, 84, 85). Es wird vermutet, dass diese Dezeleration durch eine Druckwelle verursacht wird, die wegen des erhöhten PVR aus den Pulmonalarterien reflektiert wird. Weiterhin haben Untersuchungen gezeigt, dass die Dezeleration bei pulmonalarterieller Hypertonie, die durch proximale Gefäßveränderungen verursacht ist, früher als bei distalen Gefäßveränderungen auftritt. Dies lässt sich durch die kürzere Entfernung bis zur Reflexion der Druckwelle erklären (78, 84). Ältere Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass die Ausprägung der pulmonalen Hypertonie einen Einfluss auf den Zeitpunkt der Dezeleration hat (85). Neuere Untersuchungen konnten dies aber nicht bestätigen (84). Weiterhin gibt es Hinweise, dass ein frühes Auftreten der Dezeleration bei CTEPH für eine proximale Ursache der pulmonalen Hypertonie steht und somit ein gutes Outcome nach PEA vorhersagen kann (80).

Time to peak

Zeitlich aufgelöste MR angiographische (time resolved MRA) Untersuchungen, bei denen Kontrastmittel verwendet wurde, zeigten, dass die Time to peak (72) bei pulmonaler Hypertonie mit dem mPAP und PVR korrelieren, da erhöhter Druck und Widerstand die Propagation des Kontrastmittels in den Pulmonalgefäßen limitieren.

3 Ziel der Arbeit

Wie in der Einleitung beschrieben, ist eine effektive Beurteilung des pulmonalvaskulären Widerstands nur mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung möglich. Dies ist jedoch ein invasives Verfahren, das mit einem entsprechenden Risiko einhergeht.

Die Magnetresonanztomographie ist ein nicht invasives Verfahren, das innerhalb einer Untersuchung zahlreiche kardiovaskuläre Parameter erfassen kann. Ziel der Arbeit ist deshalb, das postoperative Remodelling der Pulmonalarterien mittels retrospektiver Analyse magnetresonanztomographischer Veränderungen bei Patienten mit CTEPH vor und nach PEA darzustellen. Die operative Versorgung der CTEPH Patienten kann hierbei gleichsam als On-and-off-Modell der pulmonalarteriellen Hypertonie gesehen werden, da bisherige Daten zeigen, dass sich sowohl der pulmonalarterielle Druck als auch der Widerstand bereits in den ersten Tagen nach der Operation annähernd normalisieren (87).

Mithilfe der kardialen MRT soll anhand bereits gut validierter Parameter nachgewiesen werden, wie sich die Eigenschaften der pulmonalarteriellen Strombahn nach der pulmonalen Thrombendarterektomie verändern.

4 Material und Methoden

4.1 Design und Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv klinische Daten von Patienten aus der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim erhoben. Es wurden Daten von 65 konsekutiven Patienten erfasst, bei denen in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) durchgeführt wurde.

In die Auswertung der Daten wurden nur die Patienten eingeschlossen, von denen sowohl prä- als auch postoperative Messungen zur Verfügung standen.

Die Patienten wurden über die medizinisch indizierten Untersuchungen entsprechend den allgemeinen Vorschriften aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie wurden im Rahmen der Behandlung ihrer CTEPH durchgeführt. Die retrospektive Datenerhebung und Auswertung der Ergebnisse verursachten den Patienten keinen zusätzlichen Aufwand oder Schaden und waren mit keinen zusätzlichen Risiken verbunden. Die Durchführung der Untersuchungen wurde durch die wissenschaftliche Ethikkommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt. Das betreffende Ethikvotum wurde unter dem Aktenzeichen 287/11 erteilt.

4.2 Untersuchungsablauf

4.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT-Untersuchungen wurden in der prä- und postoperativen Routine im Rahmen der Operationsvorbereitung und -nachbereitung anhand eines festgelegten Protokolls durchgeführt. Die präoperative Untersuchung erfolgte im Durchschnitt 2 ± 1 Tage vor der Operation, die postoperative 10 ± 2 Tage nach der Operation. Jedoch frühestens am Tag der Entfernung der intraoperativ eingebrachten Metallklammern.

Untersuchung

Die Untersuchungen wurden mit einem Magnetom Sonata der Siemens AG, Medical Solutions, Erlangen, Germany MRT Scanner mit einer Feldstärke von 1,5 T durchgeführt. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) wurden körpernahe kombinierte Oberflächenspulen (Phased-Array-Spulen) mit Mehrkanaltechnologie zur Signalerfassung verwendet.

Vor der MRT-Untersuchung wurden den Patienten eine EKG Überwachung, eine Blutdruckmessung und eine Pulsoxymetrie angelegt. Außerdem wurde den Patienten ein intravenöser Zugang in die linke oder rechte Ellenbeuge gelegt, der mit einem vollautomatischen Kontrastmittelinjektor verbunden wurde. Für die Untersuchung wurden die Patienten in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch gelagert. Als Kontrastmittel wurde Magnograf® mit dem Wirkstoff Gadopentetat- Dimeglumin der Firma MaRostrast® in 0,5 molarer Konzentration mit einer Dosierung von 0,2 mmol/kg*KG verwendet. Die Injektion des Kontrastmittels erfolgte durch ein elektrisches Injektionssystem (MR Spectris) der Firma Medrad® mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4 ml/sec, gefolgt von einem Chaser Bolus von 20 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung. Die Synchronisierung der Bilderfassung mit der Herzaktion erfolgte durch retrospektives Gating mittels EKG.

Vor den konkreten Messungen wurden Planungsebenen (Localizer und Scouts) akquiriert. Hierzu wurden Steady State Free Precession (SSFP) Sequenzen verwendet.

Zur Bestimmung der Flüsse in der Pulmonalarterie wurde eine Through-Plane Messung durchgeführt. Dazu wurde eine orthogonale Messebene durch den Truncus Pulmonalis verwendet. Zur genauen Positionierung der Messebene wurden Planungsebenen aufgenommen. Die Phasenkontrast MR Messungen wurden mit einer 2D-Phasenkontrast Fast Low Angle Shot (FLASH) Gradienten Echo Cine-Sequenz mit einer V_{enc} von ± 150 cm/sec verwendet. Es wurde eine Maxwell-Term Korrektur angewendet, um turbulente Strömungen auszugleichen. Eine Sequenz hatte 60 Bilder mit einer Schnittdicke von 5,0 mm, TE 2,8 ms, Receiver Bandwidth 1220, um eine minimale TR von 11,2 zu ermöglichen. Flipwinkel 30° , zeitliche Auflösung von 23ms, matrix 256×129 , in plane resolution $1,5 \times 2$ mm. Die Messung wurde in freier Atmung mit drei signal averages durchgeführt.

Für die Perfusionmessungen wurden koronar oblique Ebenen verwendet, die den Truncus pulmonalis, die pulmonalen Hauptstämme und die Segmentarterien erfassten. Die Bildakquisition wurde mit Beginn der Kontrastmittelinjektion gestartet. Es wurden 3D-FLASH Gradienten Echo Sequenzen verwendet.

Zur Bestimmung der TTP wurden die Bilddaten der Perfusionsmessung der Lunge verwendet. Die Bildakquisition wurde parallel mit der Kontrastmittelinjektion gestartet. Die MRA wurde mit einer 3D Gradientenecho pulse sequence (FLASH) in koronaler Orientierung mit paralleler Akquisitionstechnik (PAT) durchgeführt. Als Einstellungen

wurden TE=0.65ms, TR=1.95ms, Flipwinkel 25°, Receiverbandbreite= 1,220Hz/pixel, GRAPPA, Akzellerationsfaktor 2, reference k-space lines for calibration 20, field of view (FOV) 450x390mm, matrix 110x256, slab thickness 15 mm, partitions 44 und voxel size: 3,5x1,9x4mm³ verwendet. Durch die Kombination von PAR und view sharing konnte eine Akquisitionszeit von 1,5 s pro Datensatz erreicht werden. Insgesamt wurden 20 Datensätze in einer Scanzeit von 30 s erhoben.

Bildanalyse

Die Bildanalyse wurde von zwei erfahrenen Auswertern im consensus reading durchgeführt. Hierzu wurde das Programm Syngo MR® - Argus von Siemens auf einer entsprechenden Arbeitsstation verwendet.

Zur Flussmessung wurde das Unterprogramm „Flow“ verwendet. Die Markierung des Messbereichs, in diesem Fall des orthogonal geschnittenen Truncus pulmonalis, erfolgte nach einer Ausschnittsvergrößerung der Arteria pulmonalis anhand der anatomischen Magnitudenbilder und wurde automatisch auf die flusscodierenden Bilder übertragen. Am Ende des Vorgangs wurden die Markierungen der Einzelbilder als Filmsequenz abgespielt. Dabei wurden sie kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert. Abschließend erfolgte die Berechnung der Parameter durch das Programm. Es wurden die Parameter Peak Velocity, Average Velocity, Average Area, Minimal Area und Maximum Area bestimmt.

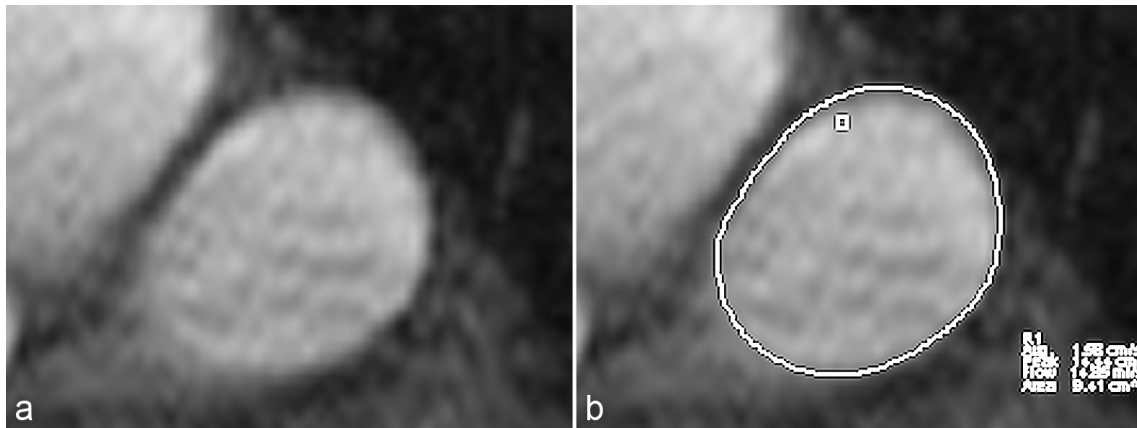


Abbildung 4.1 Flussmessung im Truncus pulmonalis.

Abbildung 4.1a zeigt ein anatomisches Magnitudenbild eines orthogonalen Querschnitts durch den Truncus pulmonalis. Abbildung 4.1b zeigt die Markierung des Messbereichs für die Flussmessung anhand der anatomischen Grenzen des Truncus pulmonalis. Diese wurde automatisch auf die zugehörigen Flussdaten übertragen.

Aus diesen Parametern wurden weitere Werte berechnet, um Rückschlüsse auf das pulmonalarterielle Remodelling zu ermöglichen.

Aus der maximalen und minimalen Querschnittsfläche des Truncus pulmonalis wurde für die präoperativ und postoperativ gemessenen Werte die Differenz berechnet. Diese Differenz ergibt die Flächenveränderung (Area Change) vor und nach Operation zwischen Systole und Diastole des rechten Ventrikels. Weiterhin wurde die relative Flächenveränderung in Bezug zur minimalen Querschnittsfläche berechnet, indem die Flächendifferenz durch die minimale Fläche des Querschnitts des Truncus pulmonalis geteilt wurde ($((\text{maximale Querschnittsfläche} - \text{minimale Querschnittsfläche}) / \text{minimale Querschnittsfläche})$).

Anhand der Daten der magnetresonanztomographischen Flussmessungen im Truncus pulmonalis wurde der Blutfluss über den Verlauf des Herzzyklus in Form von Flusskurven grafisch dargestellt. Aus diesen Flusskurven kann der Zeitpunkt des Systolic Notch, der dikroten Welle des pulmonalarteriellen Systems berechnet werden (80).

Das Auftreten des Systolic Notch wurde präoperativ und postoperativ protokolliert. Bei Patienten mit einem präoperativen und postoperativen Systolic Notch wurden zusätzlich die Zeiten von Beginn der Austreibungsphase bis zum Auftritt des Notch (t_1) und vom Zeitpunkt des Notch bis zum Ende der Austreibungsphase (t_2) gemessen. Aus t_1 und t_2 wurde durch einen Quotienten die Notch Ratio berechnet. Die Werte für die präoperative und die postoperative Notch Ratio wurden miteinander verglichen.

Weiterhin wurden anhand der Flusskurven die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Flussgeschwindigkeit (Acceleration Time) und die Zeit bis zum Ende der Austreibungsphase, also der Systole (Ejection Time), bestimmt. Um die prä- und postoperativen Werte für die Acceleration Time vergleichen zu können, wurden sie in Relation zur Ejection Time gesetzt.

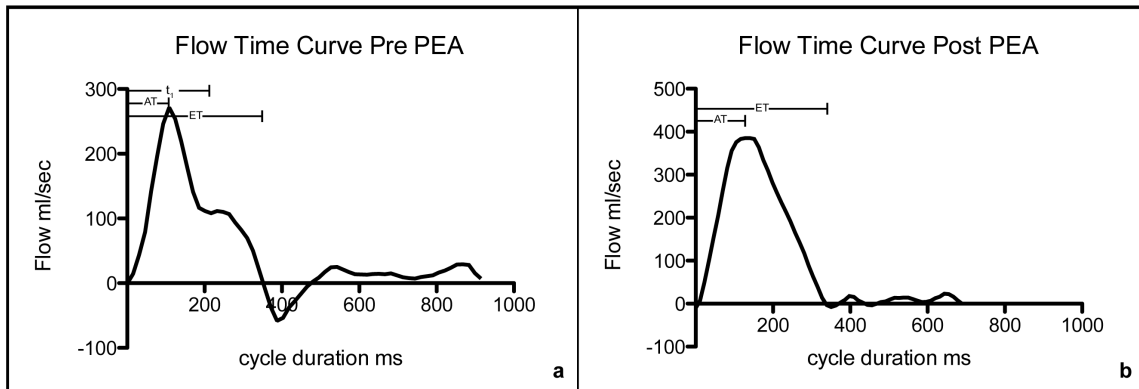


Abbildung 4.2 Flusskurven.

Abbildung 4.2.a zeigt eine präoperative Flusskurve. Auf der x-Achse ist die Zeit in ms und auf der y-Achse der Fluss in ml/sec dargestellt. Es können die Acceleration time (AT) und die Ejection time (ET) bestimmt werden. Außerdem kann die Zeit bis zum Systolic Notch (t_1) bestimmt werden. Abbildung 4.1.a zeigt eine postoperative Flusskurve ohne Systolic Notch.

Zur Bestimmung der Time To Peak (TTP) wurden Signalintensitäts-/Zeitkurven mithilfe der Argus Software analysiert. Dazu wurde eine region of interest im Truncus pulmonalis markiert, die auf alle Zeitphasen übertragen wurde. Nach manueller Kontrolle und Korrektur aller Markierungen wurde die Messung der Ergebnisse ausgeführt. Verwendet wurden die Werte der mittleren Kontrastmittelintensität, die innerhalb der inneren Begrenzung gemessen wurden.

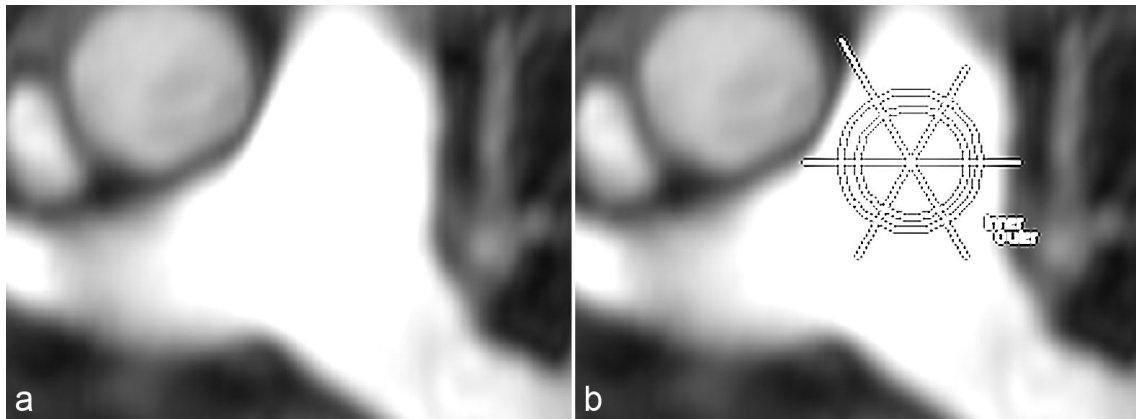


Abbildung 4.3 Messung der Kontrastmittelintensität im Truncus pulmonalis.

Abbildung 4.2a zeigt das Magnitudenbild eines maximal kontrastierten Truncus pulmonalis während einer Perfusionsmessung der Lunge. Abbildung 4.2b zeigt die Markierung des Messbereichs im Truncus pulmonalis. Verwendet wurden die Daten die Fläche innerhalb des inneren Kreises.

Das Programm berechnete die Zeit von Beginn der Kontrastmittelinjektion bis zum Erreichen der maximalen Kontrastmittelintensität im Truncus pulmonalis. Dieser wurde als Time To Peak bezeichnet und in Sekunden gemessen.

4.2.2 Pulmonalkatheter

Bei den Patienten wurde routinemäßig prä-, peri- und postoperativ eine Rechtsherzkathetermessung durchgeführt.

Bei den Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurden die hämodynamischen Parameter in der Arteria pulmonalis und im rechten Ventrikel mittels eines Swan-Ganz Katheters erfasst. Dieser wurde über eine 7F Schleuse entweder in die Vena jugularis interna oder in die Vena femoralis eingebracht und in die Vena Cava vorgeschoben. Von dort aus wurde er über den rechten Vorhof und Ventrikel in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt. Die Position der Katheterspitze wurde mithilfe der Druckkurve, die über den distalen Kanal gemessen wurde, bestimmt. Während der einzelnen Messungen wurde der Katheter in seiner Position fixiert und die entsprechenden Daten abgelesen und protokolliert, wenn sie sich auf einen konstanten Wert eingependelt hatten.

Die hämodynamischen Daten wurden retrospektiv erhoben, die Messungen wurden nicht am gleichen Tag der MRT durchgeführt.

4.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Die Daten wurden aus Patientenakten und KIS gewonnen und in einer Microsoft Excel®-Tabelle gesammelt. Einige Daten wurden zusätzlich anhand der gespeicherten MRT-Datensätze berechnet.

4.4 Statistik

Die stetigen Variablen sind als Mittelwert \pm Standardabweichung mit 95 % Konfidenzintervall angegeben, die diskreten Variablen als absolute bzw. relative Häufigkeiten. Unterschiedshypothesen wurden mit Students T-Test für abhängige Stichproben bzw. dem McNemars Test berechnet, je nach Skalierung der Variablen.

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm Stata 11® der Firma StataCorp LP, Texas verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Darstellung der Ergebnisse

5.1.1 Patientenkollektiv

Es wurden Daten von 65 konsekutiven Patienten mit CTEPH, bei denen im Zeitraum von 2009 bis 2011 eine PEA durchgeführt wurde und vor und nach Operation eine MRT erfolgte, ausgewertet. Die prä- und postoperativen Flussmessungsdaten lagen von 57 Patienten vor. Dabei wurden 25 Frauen und 32 Männer untersucht.

Die Patienten des gesamten Kollektivs waren zwischen 18 und 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 55,4 Jahren (Standardabweichung $\pm 15,7$ Jahre).

5.1.2 Ergebnisse der hämodynamischen Messungen mittels Rechtsherzkatheter.

Der präoperativ gemessene pulmonalarterielle Mitteldruck war mit 47 ± 12 mmHg deutlich erhöht und nahm postoperativ signifikant bis auf 25 ± 9 mmHg ab, $p = 0.0001$.

5.1.3 Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Flussmessungen in der Pulmonalarterie

Maximale Flussgeschwindigkeit - Peak Velocity

Die durchschnittliche maximale Flussgeschwindigkeit im Truncus pulmonalis steigerte sich von präoperativ $60,82 \pm 16,82$ cm/s auf postoperativ $73,77 \pm 19,12$ cm/s, $p = 0,0007$.

Peak Velocity	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95%-Konfidenzintervall]	
Präoperativ	57	60,82	16,82	56,36	65,28
Postoperativ	57	73,77	19,12	68,70	78,84
Differenz	0	-12,95	27,19	-20,16	-5,73

Tabelle 5.1 Peak Velocity – Maximale Flussgeschwindigkeit

Es sind die Werte für die maximale Flussgeschwindigkeit im Truncus pulmonalis angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ gemessenen Werte und die zweite Zeile beinhaltet die postoperativ gemessenen Werte. Mittelwert, Standardabweichung und 95 % Konfidenzintervall sind in cm/s angegeben.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Grafik dargestellt.

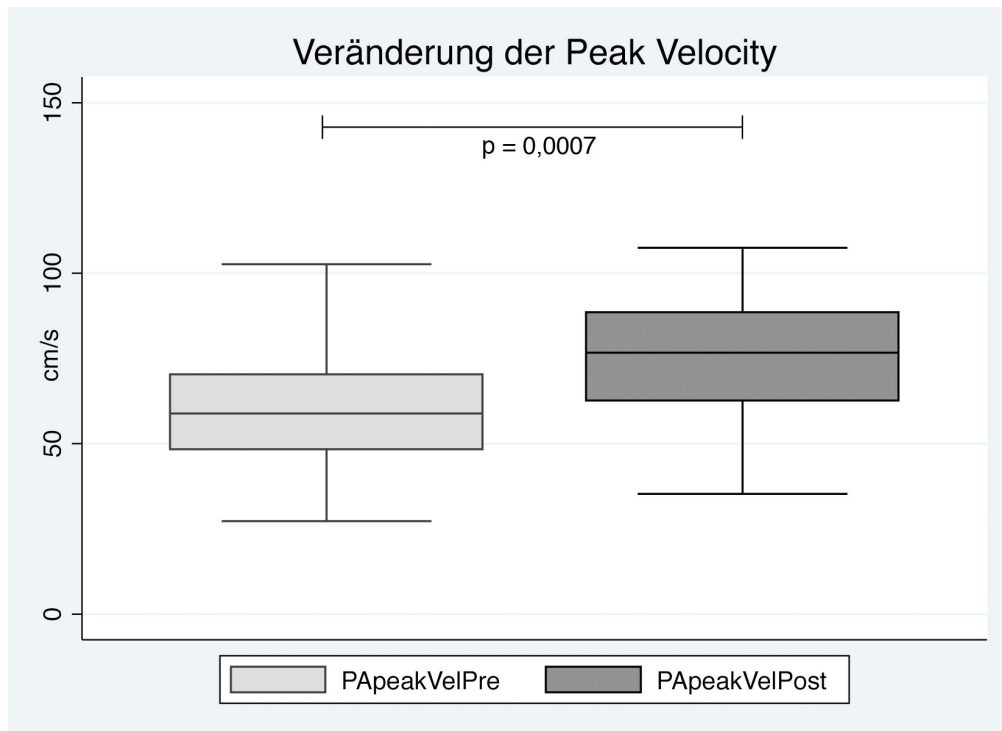


Abbildung 5.1 Veränderung der maximalen Flussgeschwindigkeit - Peak Velocity

Dieses Box-plot-Diagramm zeigt die Veränderung der durchschnittlichen Peak Velocity. Hellgrau sind die präoperativen (PApeakVelPre) und dunkelgrau die postoperativen Werte (PApeakVelPost) in cm/s dargestellt. Es zeigte sich eine Differenz von 12,95 cm/s ($p = 0,0007$).

Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit – Average Velocity

Die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit im Truncus pulmonalis steigerte sich signifikant von präoperativ $8,36 \pm 3,66$ cm/s auf postoperativ $11,57$ cm/s $\pm 3,69$ cm/s, $p = 0,00001$.

Average Velocity	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95% Konfidenzintervall]	
Präoperativ	57	8,36	3,66	7,39	9,33
Postoperativ	57	11,57	3,69	10,59	12,55
Differenz	0	-3,21	4,09	-4,29	-2,12

Tabelle 5.2 Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit – Average Velocity

Es sind die Werte für die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit im Truncus pulmonalis angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ gemessenen Werte und die zweite Zeile beinhaltet die postoperativ gemessenen Werte. Mittelwert, Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall sind in cm/s angegeben.

Maximale Fläche – Maximum Area

Die mittlere maximale Querschnittsfläche des Truncus pulmonalis verkleinerte sich von präoperativ $11,49 \text{ cm}^2 \pm 3,30 \text{ cm}^2$ auf postoperativ $8,79 \text{ cm}^2 \pm 2,52 \text{ cm}^2$, $p = 0,00001$.

Maximum Area	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95%-Konfidenzintervall]	
Präoperativ	57	11,49	3,30	10,62	12,37
Postoperativ	57	8,79	2,52	8,12	9,46
Differenz	0	2,70	2,24	2,11	3,30

Tabelle 5.3 Maximale Fläche – Maximum Area

Es sind die Werte für die maximale Fläche des Querschnitts des Truncus pulmonalis angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ gemessenen Werte und die zweite Zeile die postoperativ gemessenen Werte. Mittelwert, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall sind in cm^2 angegeben.

Die Werte sind im Folgenden grafisch dargestellt.

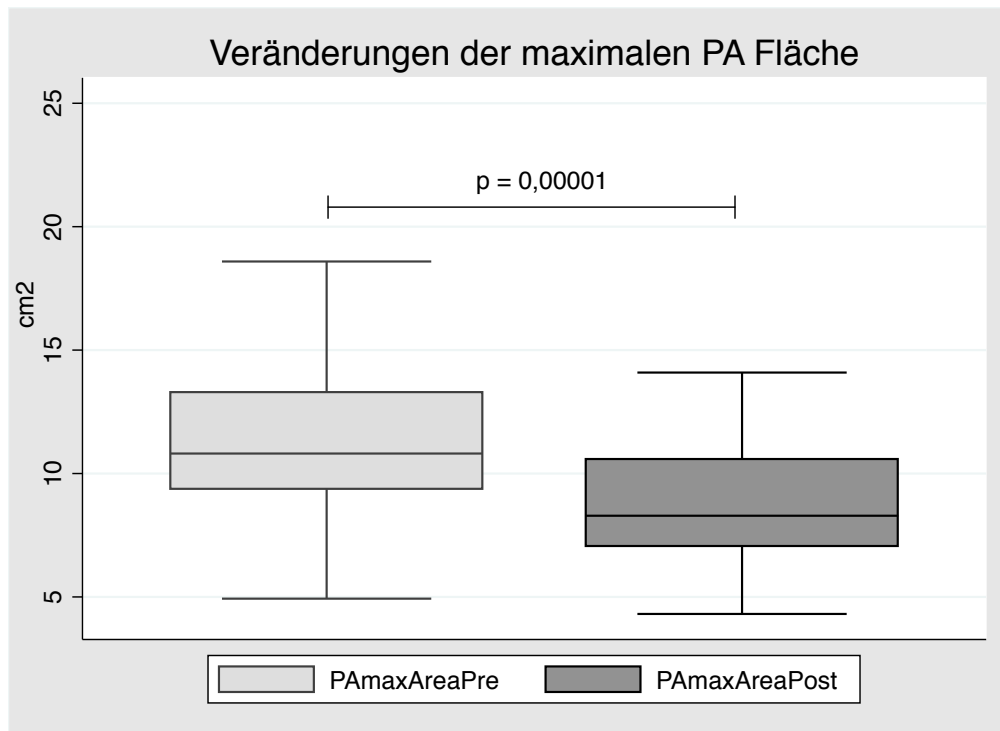


Abbildung 5.2 Veränderung der maximalen Fläche - Maximum Area

Dieses Box-plot-Diagramm zeigt die Veränderung der durchschnittlichen maximalen Fläche. Hellgrau sind die präoperativen (PAmaxAreaPre) und dunkelgrau die postoperativen Werte (PAmaxAreaPost) in cm² dargestellt. Es zeigte sich eine Differenz von 2,70 cm² (p = 0,00001).

Minimale Fläche – Minimum Area

Die minimale Querschnittsfläche des Truncus pulmonalis verkleinerte sich signifikant von präoperativ $9,06 \pm 3,04$ cm² auf postoperativ $7,10 \pm 2,25$ cm², p = 0,00001.

Minimum Area	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95% Konfidenzintervall]	
Präoperativ	57	9,06	3,04	8,28	9,85
Postoperativ	57	7,10	2,25	6,51	7,68
Differenz	0	1,97	2,15	1,40	2,53

Tabelle 5.4 Minimale Fläche – Minimum Area

Es sind die Werte für die minimale Fläche des Querschnitts des Truncus pulmonalis angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ gemessenen Werte und die zweite Zeile die postoperativ gemessenen Werte. Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall sind in cm^2 angegeben.

5.1.4 Ergebnisse der magnetresonanztomographischen Perfusionsmessungen der Lunge

Es lagen die Werte von 53 Patienten vor und nach Operation vor. Die präoperativen Messungen der Time To Peak im Truncus pulmonalis ergaben eine mittlere Zeit von $8,30 \pm 3,52$ s, die sich postoperativ signifikant auf $6,52 \pm 2,45$ s verkürzte, $p = 0,00001$.

Time To Peak	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95% Konfidenzintervall]	
Präoperativ	53	8,30	3,52	7,33	9,27
Postoperativ	53	6,52	2,45	5,85	7,20
Differenz	0	1,77	2,55	1,07	2,45

Tabelle 5.5 Time To Peak

Es sind die Werte für die Time To Peak, die im Truncus pulmonalis gemessen wurde, angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ gemessenen Werte und die zweite Zeile die postoperativ gemessenen Werte. Mittelwert, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall sind in Sekunden angegeben.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Grafik dargestellt.

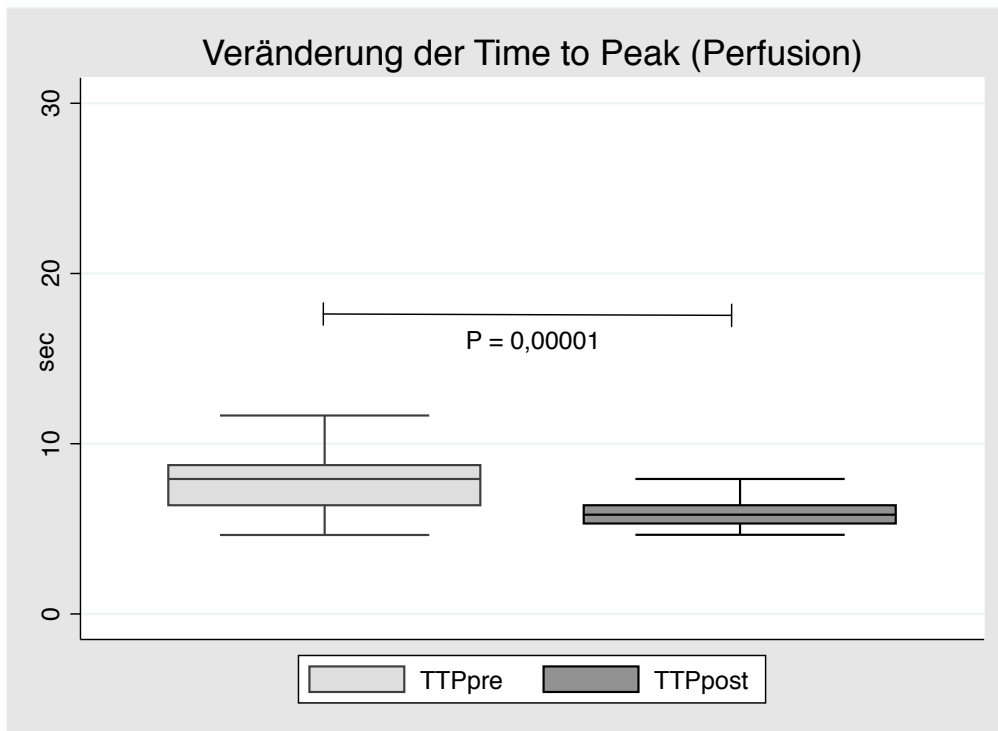


Abbildung 5.3 Veränderung der Time To Peak

Dieses Box-plot-Diagramm zeigt die Veränderung der durchschnittlichen Time To Peak. Hellgrau sind die präoperativen (TTPpre) und dunkelgrau die postoperativen Werte (TTPpost) in Sekunden dargestellt. Es zeigte sich eine Differenz von 1,77 Sekunden ($p = 0,00001$).

5.2 Abgeleitete Parameter und Flusskurvenanalyse

5.2.1 Berechnung der Flächenveränderung (Area Change) und der relativen Flächenänderung (Relative Area Change)

Für die präoperativ gemessenen Werte ergaben die Berechnungen eine mittlere Flächenänderung $2,43 \pm 1,20 \text{ cm}^2$, die sich postoperativ signifikant auf $1,70 \pm 0,72 \text{ cm}^2$ verkleinerte, $p = 0,00001$.

Area Change	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95% Konfidenzintervall]	
Präoperativ	57	2,43	1,20	2,11	2,75
Postoperativ	57	1,70	0,72	1,51	1,89
Differenz	0	0,73	1,12	0,44	1,03

Tabelle 5.6 Flächenveränderung – Area Change

Es sind die Werte für die Änderung der Fläche des Querschnitts des Truncus pulmonalis angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ errechnete und zweite Zeile beinhaltet die postoperativ errechnete Flächenänderung. Mittelwert, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall sind in cm² angegeben.

Die relative Flächenänderung betrug präoperativ $0,3 \pm 0,19$ und postoperativ $0,26 \pm 0,12$ ohne signifikanten Unterschied, $p = 0,11$. Es zeigt sich eine Differenz zwischen mittlerer präoperativer und postoperativer Relative Area Change von 0,04 oder 4 %.

Relative Area Change	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95% Konfidenzintervall]	
Präoperativ	57	0,30	0,19	0,24	0,35
Postoperativ	57	0,26	0,12	0,22	0,29
Differenz	0	0,04	0,18	-0,01	0,09

Tabelle 5.7 Relative Flächenveränderung – Relative Area Change

Es sind die Werte für die relative Änderung der Fläche des Querschnitts des Truncus pulmonalis angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ errechnete und zweite Zeile beinhaltet die postoperativ errechnete Flächenänderung. Mittelwert, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall sind in cm²/cm² angegeben.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Grafik dargestellt.

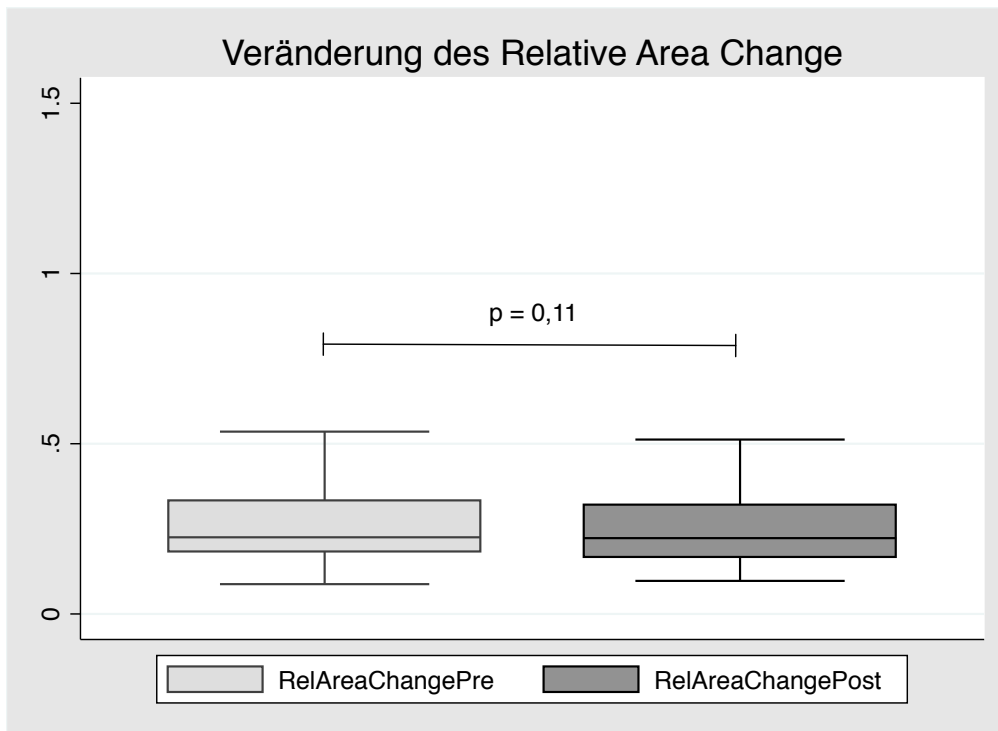


Abbildung 5.4 Veränderung des Relative Area Change

Dieses Box-plot-Diagramm zeigt die Veränderung der durchschnittlichen Relative Area Change. Hellgrau sind die präoperativen (RelAreaChangePre) und dunkelgrau die postoperativen Werte (RelAreaChangePost) dargestellt. Es zeigte sich eine Differenz von 0,04 ($p = 0,11$).

5.2.2 Systolic Notch und Notch Ratio

Präoperativ zeigte sich bei 45 Patienten ein Systolic Notch. 12 Patienten wiesen vor Operation keinen Systolic Notch auf. Postoperativ zeigte sich bei 10 Patienten ein Systolic Notch und 47 Patienten wiesen keinen Notch auf. Somit ließ sich bei 35 Patienten, die präoperativ einen Systolic Notch aufwiesen, postoperativ kein Systolic Notch mehr nachweisen. Der McNemar Test ergab eine signifikante Reduktion des Systolic Notch ($p = 0,00001$). Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle grafisch präsentiert.

Systolic Notch	postoperativ mit Notch	postoperativ ohne Notch	Summe
Präoperativ mit Notch	10	35	45
Präoperativ ohne Notch	0	12	12
Summe	10	47	57

Tabelle 5.8 Systolic Notch

Es sind die präoperative und die postoperative Verteilung der Patienten mit einem Systolic Notch in Form einer Vierfeldertafel tabellarisch dargestellt. Die Summen der präoperativen Patienten sind hellgrau und die der postoperativen Patienten dunkelgrau markiert.

Bei den 10 Patienten, die prä- und postoperativ einen Systolic Notch aufwiesen, zeigte sich keine signifikante Änderung der Notch Ratio von präoperativ $1,32 \pm 0,23$ auf postoperativ $1,60 \pm 1,50$, $p = 0,62$.

Notch Ratio	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95% Konfidenzintervall]	
Präoperativ	10	1,32	0,23	1,15	1,49
Postoperativ	10	1,60	1,50	0,52	2,67
Differenz	0	-0,28	1,68	-1,48	-0,93

Tabelle 5.9 Notch Ratio

Es sind die Werte für die Notch Ratio angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ errechnete und zweite Zeile beinhaltet die postoperativ errechnete Notch Ratio. Die dritte Zeile beinhaltet die Differenz der präoperativen und der postoperativen Notch Ratio. Es sind jeweils Mittelwert, Standardabweichung und 95 %-Konfidenzintervall angegeben.

5.2.3 Acceleration Time (AT) und Ejection Time (ET)

Für den durchschnittlichen Quotienten aus Acceleration Time und Ejection Time ergab sich eine signifikante Steigerung von präoperativ $0,32 \pm 0,06$ auf postoperativ $0,36 \pm 0,09$, $p = 0,0015$.

AT / ET	Anzahl	Mittelwert	Std. Abw.	[95% Konfidenzintervall]	
Präoperativ	57	0,32	0,06	0,30	0,34
Postoperativ	57	0,36	0,09	0,34	0,38
Differenz	0	-0,04	0,09	-0,06	-0,02

Tabelle 5.10 AT / ET - Acceleration Time und Ejection Time

Es sind die Werte für die den Quotienten aus AT und ET angegeben. Die erste Zeile beinhaltet die präoperativ errechneten und zweite Zeile beinhaltet die postoperativ errechneten Quotienten. Die dritte Zeile beinhaltet die Differenz der präoperativen und postoperativen Notch Ratio. Es sind jeweils Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Wert	Einheit	präoperativ	postoperativ	Differenz	N	p
Peak Velocity	cm/s	60,82 ± 16,82	73,77 ± 19,12	12,95	57	< 0,01
Average Velocity	cm/s	8,36 ± 3,66	11,57 ± 3,69	3,21	57	< 0,01
Maximum Area	cm ²	11,49 ± 3,30	8,79 ± 2,52	2,70	57	< 0,01
Minimum Area	cm ²	9,06 ± 3,04	7,10 ± 2,25	2,00	57	< 0,01
Area Change	cm ²	2,43 ± 1,20	1,70 ± 0,72	0,73	57	< 0,01
Relative Area Change	x	0,30 ± 0,19	0,26 ± 0,12	0,04	57	0,11
AT / ET	x	0,32 ± 0,06	0,36 ± 0,09	0,04	57	< 0,01
Notch Ratio	x	1,32 ± 0,23	1,60 ± 1,50	0,28	10	0,62
Time to Peak	s	8,30 ± 3,52	6,52 ± 2,45	1,77	53	< 0,01

Tabelle 5.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es sind die Ergebnisse der einzelnen Messungen jeweils in einer Zeile zusammengefasst. Es sind die präoperativen und postoperativen Mittelwerte ± Standardabweichung und die Differenz angegeben. Weiterhin werden die Einheit, Anzahl der Patienten und Signifikanz genannt.

6 Diskussion

Ziel der Arbeit war die Darstellung des frühen pulmonalarteriellen Remodellings bei Patienten mit CTEPH nach einer PEA mittels MRT.

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Vergleich der Messdaten vor und nach der pulmonalen Thrombendarteriektomie zeigte sich eine signifikante Zunahme der maximalen und mittleren Flussgeschwindigkeit und sowie der AT/ET. Weiterhin zeigten sich signifikante Veränderungen hinsichtlich der maximalen und minimalen Querschnittsfläche sowie der Querschnittsflächenänderung/ Area Change.

Die relative Flächenänderung zeigte hingegen keine signifikante Änderung.

Bei 45 Patienten zeigte sich präoperativ ein Systolic Notch, der postoperativ bei signifikant weniger Patienten darstellbar war. Bei Patienten, die prä- und postoperativ ein Systolic Notch aufwiesen, zeigte sich keine signifikante Änderung der Notch Ratio. Patienten, die präoperativ kein Systolic Notch aufwiesen, zeigten postoperativ weiterhin keinen.

Die Zeit bis zur maximalen Kontrastmittelanreicherung im Truncus pulmonalis „Time To Peak“ (TTP) verkürzte sich nach der PEA signifikant.

Auch der invasiv gemessene pulmonalarterielle Druck war signifikant rückläufig.

6.2 Bezug auf die Fragestellung

Wir konnten nachweisen, dass eine signifikante Veränderung der verschiedenen Parameter aus der Flussanalyse und der Perfusionsmessung nach der pulmonalen Thrombendarteriektomie nachweisbar ist. So spiegeln die MR Parameter die hämodynamischen Veränderungen wider. Im Fokus der Untersuchung stand das vasculäre Remodelling, deswegen soll im weiteren Verlauf der Diskussion insbesondere auf die area distensibility, die Flusskurvenanalyse mit Veränderung des Notch und die Messung der TTP eingegangen werden.

6.3 Kritische Würdigung und Vergleich mit der Literatur

Es ist dies das größte Kollektiv von CTEPH Patienten nach PEA, das systematisch in der kardialen MRT untersucht worden ist. Der Fokus unserer Untersuchung richtete sich

auf die Darstellung des pulmonalarteriellen Remodellings, hier insbesondere auf die Flusskurvenanalyse, zu der es bisher an diesem Kollektiv keine veröffentlichten Daten gibt.

Die übrigen Daten stimmen gut mit den Daten anderer Autoren überein (40, 74, 88) überein.

6.3.1 Maximale Flussgeschwindigkeit

Die Auswertung der Phasenkontrast-MRT ergab eine signifikante Erhöhung der maximalen Flussgeschwindigkeit nach PEA. Dies stimmt mit den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen an Patienten vor und nach PEA von S. Ley und Kreitner et al. (40, 74) überein, die ebenfalls einen signifikanten Anstieg der maximalen Fließgeschwindigkeit feststellten. Allerdings weichen die Ergebnisse mit $60,82 \pm 16,82$ cm/s präoperativ und $73,77 \pm 19,12$ cm/s deutlich von ihren gemessenen Werten ab. Kreitner stellte präoperativ eine maximale Flussgeschwindigkeit von 34 ± 17 cm/s und postoperativ von 50 ± 23 cm/s in der rechten Pulmonalarterie fest. Die Messungen der linken Pulmonalarterie ergaben ähnliche Werte (40). Die beschriebenen Unterschiede lassen sich aber durch die Messung in den unterschiedlichen Bereichen des pulmonalarteriellen Gefäßsystems erklären. Bei der vorliegenden Arbeit erfolgte sie nicht in den einzelnen Pulmonalarterien, sondern im Truncus pulmonalis. Zudem ist das hier beschriebene Kollektiv größer. Weitere Untersuchungen an 17 Patienten vor und einen Monat nach PEA zeigten ebenfalls einen signifikanten Anstieg der maximalen Flussgeschwindigkeit(89). Auch bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie anderer Ursachen konnte eine signifikante Reduktion der maximalen Flussgeschwindigkeit im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden (76, 81).

6.3.2 Mittlere Flussgeschwindigkeit

Auch die mittlere Flussgeschwindigkeit stieg wie die maximale Flussgeschwindigkeit signifikant an. Die postoperativen Ergebnisse stimmten jedoch nicht mit den Werten, die bei gesunden Probanden beschrieben wurden, überein (76).

6.3.3 Maximale Querschnittsfläche

Sowohl die maximale als auch die minimale Querschnittsfläche nahmen im Verlauf postoperativ signifikant ab. Auch diese Zahlen decken sich mit den Ergebnissen von Ley (74). Da dieser aber nicht im Truncus, sondern in der linken und rechten Pulmo-

nalarterie gemessen hat, waren die absoluten Zahlen nicht vergleichbar. Der Vergleich der Ergebnisse von Untersuchungen an gesunden Probanden und Patienten mit pulmonaler Hypertonie erbrachte ebenfalls signifikante Unterschiede (76, 81). Sanz et al. untersuchten 59 Personen, 17 ohne und 42 mit pulmonaler Hypertonie. Personen mit pulmonaler Hypertonie zeigten dabei mit $11,8 \text{ cm}^2$ eine vergleichbare maximale Querschnittsfläche des Truncus pulmonalis zu der von Patienten mit CTEPH vor PEA. Die maximale Querschnittsfläche der gesunden Personen war mit $7,1 \text{ cm}^2$ etwas niedriger als die der Patienten nach PEA (76). Auch dies entsprach den Untersuchungen von S. Ley et al, bei denen die Patienten nach PEA ebenfalls einen größeren Durchmesser der Pulmonalarterien hatten als gesunde Probanden ohne pulmonale Hypertonie (74).

6.3.4 Flächenänderung/ Area change

Präoperativ ergaben sich bei unseren Untersuchungen $2,43 \pm 1,2 \text{ cm}^2$ für die Flächenänderung. Dies entspricht dem nahezu gleichen Wert von $2,4 \pm 1,1 \text{ cm}^2$, der bereits in der Literatur für Patienten mit pulmonaler Hypertonie verschiedener Ursachen beschrieben wurde (81). Die postoperative signifikante Verringerung ($p = 0,00001$) auf $1,70 \pm 0,72 \text{ cm}^2$ steht scheinbar im Widerspruch zu den dort ebenfalls beschriebenen Werten von $3,3 \pm 1,2 \text{ cm}^2$ für Probanden ohne pulmonale Hypertonie. In der Literatur wird beschrieben, dass die Flächenänderung in Abhängigkeit zum pulmonalarteriellen Druck steht und bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie abnimmt (79, 81). Somit wäre bei einer postoperativen Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks ein Anstieg der Flächenänderung zu erwarten.

6.3.5 Relative Flächenänderung

Erklären lässt sich die Abnahme der Flächenänderung nach der Berechnung der relativen Flächenänderung als Maß für die Elastizität, indem man die Flächenänderung in Relation zur minimalen Querschnittsfläche setzt. Es zeigt sich eine präoperative relative Flächenänderung von 30 % ohne signifikante postoperative Veränderungen ($p = 0,11$). Bisher existierten keine Untersuchungen zur relativen Flächenänderung an Patienten mit CTEPH oder nach PEA. Es gibt jedoch Daten zu Patienten mit pulmonaler Hypertonie und gesunden Probanden (75, 76). Diese ergaben eine relative Flächenänderung von 49,1 % (76) bzw. 55,2 % (75) für gesunde Probanden und Werte zwischen 17 % und 38,8 % für Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung von pulmonaler Hypertonie ver-

schiedenen Ursprungs. Unsere Ergebnisse zeigten somit erwartungsgemäß eine reduzierte relative Flächenänderung.

C. Tji-Joong Gan et al. beschrieben, dass sich die relative Flächenänderung umgekehrt proportional pulmonalarteriellen Druck verhält und als Vorhersagewert für die Sterblichkeit von Patienten mit pulmonaler Hypertonie verwendet werden kann (79). Weitere Untersuchungen ergaben eine gute exponentielle Korrelation zwischen dem systolischen pulmonalarteriellen Druck und der relativen Flächenänderung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (75).

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, kommt es aufgrund von pathophysiologischen Veränderungen und Mechanismen im Rahmen des pulmonalarteriellen Blutdruckanstiegs im Verlauf der CTEPH auch zu einem pulmonalvaskulären Remodelling mit Versteifung der großen Pulmonalarterien. Es war daher zu erwarten, dass die relative Flächenänderung nach PEA zunehmen würde. Die hier fehlende Veränderung lässt sich aber operationstechnisch erklären. Unsere Messung wurde im Truncus pulmonalis durchgeführt. Da die PEA den Truncus pulmonalis unberührt lässt (47) und während der kurzen Zeit bis zur postoperativen MRT kein Remodelling der großen pulmonalarteriellen Gefäße zu erwarten ist, sollte die postoperative Elastizität des Truncus pulmonalis unverändert sein. Die postoperative Reduktion der Flächenänderung lässt sich somit durch die gleichbleibende Elastizität der proximalen Gefäße bei gesunkenem pulmonalarteriellen Druck und erhöhter Elastizität der peripheren Gefäße erklären.

6.3.6 Flusskurvenanalyse

Bei den bisher veröffentlichten Untersuchungen mit Phasenkontrast-MRT bei Patienten mit CTEPH wurden die Messungen während inspiratorischem Atemstopp durchgeführt (40, 74, 88). Dabei konnte wegen der begrenzten Akquisitionszeit lediglich eine geringe zeitliche Auflösung von 110 ms erreicht werden. Durch Verwendung längerer Akquisitionszeiten während flacher Atmung konnte während unserer Messungen eine bessere zeitliche Auflösung von 23 ms erreicht werden. Die bessere zeitliche Auflösung ermöglichte eine Rekonstruktion von Flusskurven, anhand derer AT, ET und Systolic Notch gemessen werden konnten.

Acceleration Time und Ejection Time

Die Acceleration Time ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Sowohl die Herzfrequenz, das Herzminutenvolumen, die Compliance der Gefäßwände als auch der Ge-

fäßdurchmesser können sie beeinflussen. Untersuchungen an einem widerstandsbasierten Tiermodell zeigten einen linearen Zusammenhang zwischen magnetresonanztomographisch bestimmter Acceleration Time und dem pulmonalarteriellen Druck mit einer kürzeren Acceleration Time bei höherem pulmonalarteriellen Druck und Widerstand. Dabei bemerkten die Autoren jedoch eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit chronisch entwickelter arterieller Hypertonie und langfristigen Remodellingprozessen (77). Bei den Patienten mit CTEPH führt die PEA jedoch zu einem plötzlichen Abfall des PVR.

Um die Acceleration Time beurteilen zu können, wurde sie in Relation zur Ejection Time als Maß für die Herzfrequenz gesetzt. Präoperativ ergab sich ein Quotient von $0,32 \pm 0,06$. Postoperativ zeigte sich Quotient von $0,36 \pm 0,09$ mit einer signifikanten Vergrößerung um 0,04 ($p = 0,0015$). Nach Reduktion des PVR kam es somit zu einer Verlängerung der Acceleration Time, wie bei den Ergebnissen von Abolmaali et al. (77). Im Tiermodell arbeitete man jedoch mit einer peripheren präkapillären Widerstandsveränderung, die nur eingeschränkt mit der proximalen Widerstandsreduktion durch die PEA vergleichbar ist.

In der Literatur fanden sich keine Untersuchungsergebnisse von Patienten mit CTEPH und PEA, mit denen man unsere Ergebnisse vergleichen konnte. Es existieren jedoch Untersuchungen, die bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie die Acceleration Time und ihren Zusammenhang mit dem pulmonalarteriellen Druck und Gefäßwiderstand beschreiben (76, 77, 81-83, 86). Aufgrund des langfristigen Gefäßremodellings ist jedoch von einer eingeschränkten Übertragbarkeit auszugehen. Dabei konnten Sanz et al. an 42 Patienten und 17 Probanden einen signifikanten Unterschied für die Acceleration Time und den Quotienten aus Acceleration Time und Ejection Time zwischen Patienten mit pulmonaler Hypertonie (0,34) und Probanden mit normalem pulmonalarteriellen Druck (0,37) nachweisen ($p = 0,01$)(76). Marcus et al. fanden bei der Untersuchung von 12 Patienten und 14 Probanden eine Korrelation zwischen systolischem pulmonalarteriellen Druck und dem Quotienten aus Acceleration Time und Ejection Time ($r = -0,68$)(82). Weitere Untersuchungen von Mousseaux et al. an 19 Patienten und 10 Probanden wiesen ebenfalls einen signifikanten Unterschied der Acceleration Time zwischen Gesunden und Erkrankten und eine Korrelation mit dem PVR ($r = 0,65$) (83) nach.

Es existieren verschiedene Verfahren, die, wenn sie an Patienten und Probanden mit relativ hohen Druckunterschieden verwendet werden, eine genaue Bestimmung des mPAP aus der AT und weiteren magnetresonanztomographischen Daten ermöglichen sollen (90, 91). Roeleveld et al. zeigten bei ihren Untersuchungen an Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Ausprägung, die weniger starke Druckunterschiede zwischen Patienten und Probanden aufwiesen, jedoch eine eingeschränkte Verwendbarkeit dieser Berechnungen, da sie nicht mit den invasiv gemessenen Daten des Rechtsherzkatheters korrelierten (86). Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit den bisherigen Untersuchungen kann man die Acceleration Time als einen weiteren Parameter zur Darstellung der postoperativen Druckänderung verwenden, auch wenn eine absolute Bestimmung des mPAP noch umstritten ist.

Systolic Notch

Die Analyse der Flusskurven ergab präoperativ bei 45 Patienten einen Systolic Notch, der postoperativ bei 35 Patienten nicht mehr nachgewiesen werden konnte ($p = 0,00001$). 12 Patienten wiesen vor und nach der Operation keinen Systolic Notch auf. Bei zehn Patienten bestand vor und nach Operation ein Systolic Notch. In der Literatur wurde das Auftreten eines Systolic Notch bei dopplerechokardiographischen Untersuchungen bei pulmonaler Hypertonie beschrieben und an Tiermodellen untersucht (78, 84, 85). Dabei wurde der Zusammenhang zwischen der Ausprägung und dem Zeitpunkt des Auftretens kontrovers diskutiert. Bei magnetresonanztomographischen Nachuntersuchungen von 15 Patienten sechs Monate nach einer Lungenembolie konnten Klok et al. bei einer Patientin, die eine CTEPH entwickelte, einen Systolic Notch in der magnetresonanztomographischen Flusskurve nachweisen. Die Patienten ohne CTEPH wiesen keinen Systolic Notch auf (92). Die CTEPH stellt insofern eine Sonderform der pulmonalen Hypertonie dar, als dass sie mit der PEA kurativ therapiert werden kann. Durch Untersuchung der Patienten vor und nach PEA besteht somit die Möglichkeit, Vergleichsmessungen unter erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und nahezu normalisiertem Druck nach erfolgter Operation durchzuführen, gleichsam an einem On-and-off-Modell. An einem Tiermodell mit invasiver Druck und Flussbestimmung an 10 Hunden versuchten Furuno et al., durch Vergleichsmessungen während pulmonaler Hypertonie und normalem pulmonalarteriellen Druck den genauen Mechanismus, der zur Entstehung des Systolic Notch führt, zu ermitteln. Dabei stellten sie fest, dass bei einer Kompression der Pulmonalarterien mit konsekutivem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks ein Systolic Notch durch

die Reflexion der systolischen Druckwelle an den verengten Gefäßen auftrat, der nach Ende der Kompression wieder rückläufig war. Auch bei einer Embolisation der Pulmonalarterien konnte ein Systolic Notch nachgewiesen werden (78). Vergleicht man die Ergebnisse des Tiermodells mit unseren Messungen vor und nach PEA, dann kann die postoperative Rückbildung als Indikator für die Reduktion des pulmonalarteriellen Widerstands durch eine erfolgreiche Entfernung des thrombotischen/fibrotischen Materials während der PEA genutzt werden. Echokardiographische Untersuchungen an 61 Patienten mit CTEPH vor und nach PEA zeigten ebenfalls eine Rückbildung des Systolic Notch bei 36 Patienten nach der PEA(80).

Notch Ratio

Ein weiteres Ergebnis der Untersuchungen am Tiermodell war, dass eine proximale Verengung der Gefäße zu einer früheren Reflexion der Druckwelle und einem frühen Systolic Notch führte. Im Gegensatz dazu kam es bei der peripheren Obstruktion durch Embolisation zu einer späteren Reflexion der Druckwelle mit einem späteren Systolic Notch (78). Diese Ergebnisse konnten anhand von echokardiographischen Untersuchungen an Patienten mit unterschiedlicher Ursache von Pulmonaler Hypertonie bestätigt werden (84). Bei echokardiographischen Untersuchungen an 61 Patienten mit CTEPH vor und nach PEA zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem präoperativem Zeitpunkt des Auftretens eines Systolic Notch und dem Outcome der Patienten nach PEA. Als Maß für das Auftreten des Notchs wurde die Notch Ratio verwendet. Es zeigten sich bei einem frühen Systolic Notch mit einer Notch Ratio $< 1,0$ eine bessere perioperative Sterblichkeit und ein besseres postoperatives Outcome als bei einem späten Systolic Notch (Notch Ratio $> 1,0$)(80).

Die Flusskurvenanalyse ergab präoperativ eine Notch Ratio von 1,32. Nur 13 Patienten hatten eine Notch Ratio $< 1,0$. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint eine Vergleichbarkeit mit den echokardiographischen Messungen nur bedingt möglich zu sein. Ursachen hierfür könnten die bessere zeitliche Auflösung der echokardiographischen Messungen und die Selektion des Patientenkollektivs bei den magnetresonanztomographischen Messungen sein. Bei den 10 Patienten, die präoperativ und postoperativ einen Systolic Notch aufwiesen, ergab der Vergleich der Notch Ratio eine postoperative Vergrößerung der Notch Ratio um 0,28, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,62$). Eine postoperative Vergrößerung der Notch Ratio könnte durch das Entfernen proximaler Stenosen

durch die PEA mit dem Verbleib distaler, operativ nicht erreichbarer Gefäßveränderungen erklärt werden.

6.3.7 Time To Peak

Die Time To Peak wurde aus zeitlich aufgelösten MR-Angiographie-Sequenzen berechnet, die zur Lungenperfusionsmessung durchgeführt wurden. Dabei zeigte sich präoperativ eine Time To Peak, von der Injektion des Kontrastmittels in die Vene bis zum Erreichen der maximalen Kontrastmittelintensität im Truncus pulmonalis von $8,30 \pm 3,52$ s. Postoperativ verkürzte sich die Time To Peak signifikant um 1,77 s auf $6,52 \pm 2,45$ s ($p = 0,00001$). Dies bedeutet, dass der Kontrastmittelbolus nach der Operation schneller den Truncus pulmonalis erreichte. Erklären lässt sich dies durch einen beschleunigten venösen Rückfluss bei reduzierter Vor- und Nachlast des rechten Ventrikels durch den postoperativ gesunkenen pulmonalvaskulären Widerstand. Somit kann die Messung der Time To Peak ebenfalls Rückschlüsse auf die postoperative pulmonalvaskuläre Widerstandsreduktion ermöglichen. In der Literatur fanden sich bisher keine Untersuchungen zu Patienten vor und nach PEA, die sich mit den Ergebnissen vergleichen ließen. Es fanden sich jedoch Untersuchungen an 18 Patienten mit kombinierter Lungenfibrose und -emphysem und an 13 gesunden Probanden mit zeitlich aufgelöster MR-Angiographie an einem 3T-MRT. Diese zeigten ebenfalls eine signifikante Verlängerung der MTT und der TTP bei Erkrankten ($p < 0,001$). Außerdem zeigte sich eine signifikante Korrelation der mittleren TTP zu den invasiv gemessenen mPAP und PVRI (72). Weiterhin existieren Untersuchungen mittels räumlich und zeitlich auflösender MR-Angiographie an einem 1,5 T-MRT an fünf Patienten mit CTEPH, fünf Patienten mit idiopathischer pulmonalerterieller Hypertonie und fünf gesunden Probanden. Hierbei konnten mittels zeitlich auflösender MR-Angiographie für die TTP kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachgewiesen werden. Außerdem konnte kein signifikanter Unterschied der TTP zwischen Gesunden und Patienten gezeigt werden (73). Dies ist aber vermutlich der geringen Probandenzahl geschuldet.

6.4 Limitationen (Methodenkritik)

Es existieren bisher nur wenige wissenschaftliche Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit CTEPH vor und nach PEA mittels Phasenkontrast-MRT, die jeweils 34 und 35 Patienten (40, 74) beinhalteten. Somit sind die 57 Patienten in dieser Arbeit die bisher größte Anzahl an untersuchten Patienten.

Die Daten für die Beantwortung der Fragestellung wurden retrospektiv anhand von MRT-Untersuchungen von Patienten mit CTEPH ermittelt, bei denen in der Abteilung für Thoraxchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) durchgeführt wurde. Patienten, bei denen keine PEA oder kein präoperatives und postoperatives MRT durchgeführt wurde, wurden nicht untersucht. Dadurch besteht die Gefahr eines Selektionsfehlers, da einerseits nur Patienten an einem Zentrum untersucht wurden und andererseits Patienten, die z.B. zu schwer erkrankt waren, um eine MRT durchzuführen, nicht untersucht wurden. Es wurden keine Patienten untersucht, die vor Operation eine schwere Hypertonie mit besonders hohem pulmonalarteriellem Widerstand und einem besonders schweren klinischen Zustand hatten. Die bisherigen Untersuchungen haben ergeben, dass sich diese Eigenschaften negativ auf das postoperative Outcome der Patienten auswirken (15). Doch gerade bei diesen Patienten sind ein Monitoring der Operationsergebnisse und die Überwachung der postinterventionellen Entwicklung besonders wichtig. Die genannten Probleme schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein.

Die Erfassung der Untersuchungsergebnisse erfolgte mittels kardialer MRT. Dabei wurden Messungen mit Phasenkontrast-MRT und Perfusions-MRT durchgeführt. Die Phasenkontrast-MRT wurde für Flussmessungen im Truncus pulmonalis verwendet. Sie ist ein Untersuchungsverfahren, das eine hohe Präzision und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ermöglicht und eine geringe Untersucherabhängigkeit aufweist (65, 66, 68, 83). Damit ist die kardiale MRT gut geeignet, kardiovaskuläre Veränderungen durch Wiederholungsuntersuchungen über einen bestimmten Zeitraum zu beobachten (60).

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lagen nicht von allen Patienten invasiv gemessene hämodynamische Daten vor. Deshalb waren eine Auswertung und insbesondere eine Korrelation der Daten mit den Ergebnissen der Magnetresonanztomographie bei niedriger Fallzahl nicht sinnvoll möglich. Ein Bezug zwischen der invasiven Messung und der Magnetresonanztomographie ist deshalb nur eingeschränkt herzustellen.

Eine weitere Limitation entsteht dadurch, dass die invasiven und die magnetresonanztomographischen Messungen nicht zur selben Zeit erfolgten. Untersuchungen an Tiermodellen für pulmonale Hypertonie zeigten eine gute Korrelation zwischen Invasiv gemessenen Daten und magnetresonanztomographischen Daten bei simultaner Messung (77). Aber auch Untersuchungen an Patienten und Probanden, bei denen die Messung nicht simultan erfolgte, konnten bereits signifikante Korrelationen zeigen (40, 74)

6.5 Schlussfolgerungen

Die hier dargestellten Daten basieren auf dem bisher größten publizierten Datenkollektiv zur CTEPH. Die beschriebenen Methoden wurden sowohl in Tiermodellen als auch an ähnlichen Patientenkollektiven validiert (31, 38, 40, 65, 66, 68, 72, 74-83, 88, 92)

Für die untersuchten Variablen mittels Phasenkontrast- und Perfusions-MRT konnten hoch signifikante Unterschiede vor und nach der CTEPH dargestellt werden. Somit ist die kardiale Magnetresonanztomographie ein gutes Verfahren, um das frühe postoperative Remodelling der pulmonalarteriellen Gefäße darzustellen. Obwohl eine direkte Ableitung des pulmonalvaskulären Widerstands oder Druckes noch nicht etabliert ist, zeigen sich die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Parameter als hervorragende Parameter, um die hämodynamischen Veränderungen in der Evolution einer CTEPH zu beschreiben.

Besonders bemerkenswert sind die Parameter der Flusskurvenanalyse, der Area Distensibility und der TTP, die genau den Operationserfolg widerspiegeln: Nämlich eine infolge der proximalen Desobliteration der Pulmonalarterien fehlende Reflexion der Druckwelle mit gesteigerter Propagation des Kontrastmittels bei gleichzeitig unveränderter Distensibilität des Truncus pulmonalis und fehlendem Einfluss auf die sekundäre Mikroangiopathie.

Die kardiale MRT ist daher ein hervorragendes Tool zum Monitoring der pulmonalvaskulären Veränderungen und könnte auch zur Therapiekontrolle nicht operabler Patienten eingesetzt werden.

7 Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere, progrediente Erkrankung der Lungengefäße, die zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Mitteldrucks über 25 mmHg führt. Die Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine Variante der PH, die primär durch thromboembolische Verschlüsse der proximalen Pulmonalarterien entsteht. Sie ist die einzige Variante der PH, bei der die Möglichkeit einer kausalen Therapie mittels pulmonaler Endarterektomie (PEA) besteht. Ziel der PEA ist die operative Entfernung der Stenosen und Verschlüsse der Pulmonalarterien mit einer vollständigen Wiederherstellung der normalen Hämodynamik. Goldstandard zur Diagnostik einer PH ist die invasive Druckmessung mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung. Es soll gezeigt werden, dass die kardiale MRT sowohl die hämodynamischen Veränderungen als auch das Remodelling valide widerspiegelt. Die CTEPH ist hierzu ein hervorragendes klinisches Setting, um die Eignung der kardialen MRT zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit PH zu untersuchen, da die operative Versorgung der CTEPH gleichsam als On-and-off-Modell der pulmonalarteriellen Hypertonie gesehen werden kann.

Es werden prä- und postoperative MRT-Untersuchungen von Patienten mit PEA ausgewertet. Dabei werden Ergebnisse der Phasenkontrast- und Perfusions-MRT des Truncus pulmonalis verglichen. Weiterhin werden Ergebnisse der peri- und postoperativen invasiven Druckmessung verwendet. Sowohl für die Querschnittsfläche des Truncus pulmonalis als auch für die maximale Flussgeschwindigkeit zeigt die Phasenkontrast-MRT signifikante Veränderungen nach PEA. Die Flusskurvenanalyse erlaubt weitere Rückschlüsse auf die Veränderung der pulmonalvaskulären Hämodynamik. Auch die Perfusions-MRT zeigt eine signifikante Verkürzung der TTP.

Obwohl eine direkte Ableitung des pulmonalvaskulären Widerstands oder Druckes noch nicht etabliert ist, zeigen sich die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Parameter als hervorragende Parameter, um die hämodynamischen Veränderungen in der Evolution einer CTEPH zu beschreiben. Die MRT kann somit nicht die invasiven hämodynamischen Messungen an Patienten mit CTEPH ersetzen. Da sie aber ein nicht invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung ist, eignet sie sich gut zur Darstellung des postoperativen Remodellings der Pulmonalarterien, zur weiteren Verlaufsbeobachtung nach der PEA und zur Verlaufsbeobachtung von Patienten, die aufgrund einer fehlenden OP-Fähigkeit konservativ behandelt werden müssen.

8 Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a severe, progressive pulmonary vascular disease, leading to an increased mean pulmonary artery pressure of more than 25 mmHg. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a frequent kind of PH, primary caused by thromboembolic obliteration of proximal pulmonary arteries. It is the only kind of pulmonary hypertension with a possibility of causal therapy by pulmonary endarterectomy (PEA). The aim of PEA is the operative desobliteration of the proximal pulmonary arteries to restore normal hemodynamics. Gold standard for diagnosis of pulmonary hypertension is the invasive measurement of pulmonary blood pressure by right heart catheterization. It has to be shown, that cardiac MRI can estimate hemodynamic changes and vascular remodeling equally. CTEPH is a good clinical setting to investigate the qualification of cardiac MRI for follow-up examination of patients with PH, because the operative therapy of CTEPH simulates an on-and-off model of PH.

Pre- and postoperative MR-examinations of Patients with PEA are analyzed. Therefore results of phase-contrast- and perfusion-MRI of the pulmonary trunk are compared. Furthermore results of peri- and postoperative invasive hemodynamic measurements are compared. After PEA phase-contrast-MRI shows significant changes for cross sectional area and peak velocity of the pulmonary trunk. Flow curve analysis allows more conclusions about pulmonary vascular hemodynamics. Also the Perfusion-MR shows a significant shortening of the TTP.

Although a direct derivation of pulmonary vascular pressure or resistance is not yet established, the parameters described in the present study seem to be excellent to describe the hemodynamic changes in the evolution of a CTEPH. Thus MRI cannot replace invasive hemodynamic measurements in patients with CTEPH. But since it is a non-invasive method without radiation exposure, it is well suited to represent the postoperative remodeling of the pulmonary arteries, to further follow-up study after PEA, and the follow-up of patients who must be treated conservatively due to a lack of possibility of surgical intervention.

9 Literaturverzeichnis

1. Romberg Ev. Über Sklerose der Lungenarterien. Dtsch Arch Klin Med. 1891.
2. Hoeper MM. [Pulmonary hypertension - historical development, current therapy and perspectives]. Pneumologie. [Historical Article, Review]. 2010 Sep;64(9):577-82.
3. Nef HM, Mollmann H, Hamm C, Grimminger F, Ghofrani HA. Pulmonary hypertension: updated classification and management of pulmonary hypertension. Heart. [Review, Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Apr;96(7):552-9.
4. Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension : report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973 World Health Organization; 1975.
5. Rich S. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Evian, France: The World Health Organisation; 1998.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. Journal of the American College of Cardiology. [Review]. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. [Review]. 2009 Oct;34(4):888-94.
8. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology. [Guideline]. 2009 Dec;34(6):1219-63.
9. Lang I. Advances in understanding the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Br J Haematol. 2010 May;149(4):478-83.
10. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. New England Journal of Medicine. 2011;364(4):351-60.
11. Hoeper MM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2011 Apr 28;364(17):1677-8; author reply 8.

12. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. [Multicenter Study, Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 May 15;177(10):1122-7.
13. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proceedings of the American Thoracic Society*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Sep;3(7):564-7.
14. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2003;76(5):1457-64.
15. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Klock J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. [Multicenter Study, Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Mar;141(3):702-10.
16. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2010 Oct;30(3):294-9.
17. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2004 May 27;350(22):2257-64.
18. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Feb;33(2):325-31.
19. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Feb;33(2):332-8.

20. McNeil K, Dunning J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart*. 2007 Sep;93(9):1152-8.
21. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2000 Feb;15(2):395-9.
22. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schonauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis and haemostasis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Mar;93(3):512-6.
23. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thrombosis and haemostasis*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Sep;90(3):372-6.
24. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Ben-Yehuda O, Knowlton KU, Fedullo PF. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiology clinics*. [Review]. 2004 Aug;22(3):453-66, vii.
25. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all comment. *The New England journal of medicine*. [Comment]. 2004 May 27;350(22):2236-8.
26. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, Buller HR, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010 May;125(5):e202-5.
27. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, et al. [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. [Consensus Development Conference, Practice Guideline]. 2010 Oct;135 Suppl 3:S125-30.
28. Olschewski H, Hoeper MM, Borst MM, Ewert R, Grunig E, Kleber FX, et al. [Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension]. *Pneumologie*. [Practice Guideline]. 2006 Dec;60(12):749-71.

29. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. [Review]. 1990 Jun;81(6):1735-43.
30. ZuWallack RL, Liss JP, Lahiri B. Acquired continuous murmur associated with acute pulmonary thromboembolism. *Chest*. 1976 Oct;70(4):557-9.
31. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2011 Jul;128(1):21-6.
32. Woodruff WW, 3rd, Hoeck BE, Chitwood WR, Jr., Lyster HK, Sabiston DC, Jr., Chen JT. Radiographic findings in pulmonary hypertension from unresolved embolism. *AJR American journal of roentgenology*. 1985 Apr;144(4):681-6.
33. Frazier AA, Galvin JR, Franks TJ, Rosado-De-Christenson ML. From the archives of the AFIP: pulmonary vasculature: hypertension and infarction. *Radiographics*. 2000 Mar-Apr;20(2):491-524; quiz 30-1, 32.
34. Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nakanishi N, Kunieda T. Descriptive patterns of severe chronic pulmonary hypertension by chest radiography. *Respiratory medicine*. 2005 Mar;99(3):329-36.
35. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. [Comparative Study, Evaluation Studies]. 2007 May;48(5):680-4.
36. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, Andreu M, Pallardo Y, Mata JM, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. [Introductory]. 2009 Jan-Feb;29(1):31-50; discussion -3.
37. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992 February 1, 1992;182(2):393-8.

38. Kreitner KF, Kunz RP, Ley S, Oberholzer K, Neeb D, Gast KK, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - assessment by magnetic resonance imaging. *European radiology*. [Review]. 2007 Jan;17(1):11-21.
39. Coulden R. State-of-the-art imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2006 Sep;3(7):577-83.
40. Kreitner KF, Ley S, Kauczor HU, Mayer E, Kramm T, Pitton MB, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and postoperative assessment with breath-hold MR imaging techniques. *Radiology*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Aug;232(2):535-43.
41. Nikolaou K, Schoenberg SO, Attenberger U, Scheidler J, Dietrich O, Kuehn B, et al. Pulmonary arterial hypertension: diagnosis with fast perfusion MR imaging and high-spatial-resolution MR angiography--preliminary experience. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):694-703.
42. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2004;23(4):637-48.
43. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. [Review]. 2008 Oct;14(5):274-82.
44. Moser KM, Houk VN, Jones RC, Hufnagel CC. Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries. Analysis of four operated cases. *Circulation*. 1965 Sep;32(3):377-85.
45. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jun 15;183(12):1605-13.
46. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. [Practice Guideline]. 2004 Jul;126(1 Suppl):63S-71S.

47. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg*. [Review]. 2000 Mar;37(3):165-252.
48. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, Kim NH, Test VJ, Ben-Yehuda O, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Sep 29;120(13):1248-54.
49. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982 Feb;81(2):151-8.
50. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999 Aug;160(2):523-8.
51. Blauwet LA, Edwards WD, Tazelaar HD, McGregor CG. Surgical pathology of pulmonary thromboendarterectomy: a study of 54 cases from 1990 to 2001. *Hum Pathol*. 2003 Dec;34(12):1290-8.
52. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. [Comparative Study, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1993 Mar;103(3):685-92.
53. Galie N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proceedings of the American Thoracic Society*. [Review]. 2006 Sep;3(7):571-6.
54. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. [Review]. 2006 Apr 25;113(16):2011-20.
55. Gerstein M. Purcell's role in the discovery of nuclear magnetic resonance: Contingency versus inevitability: *AAPT*; 1994.
56. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. [10.1038/242190a0]. 1973;242(5394):190-1.
57. Koutcher JA, Burt CT. Principles of imaging by nuclear magnetic resonance. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. [Comparative Study]. 1984 Mar;25(3):371-82.

58. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hanicke W, Merboldt KD. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance* (1969). 1986;67(2):258-66.
59. Bandettini WP, Arai AE. Advances in clinical applications of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart*. [Review]. 2008 Nov;94(11):1485-95.
60. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *European heart journal*. [Consensus Development Conference Review]. 2004 Nov;25(21):1940-65.
61. Chrysochou C, Buckley DL, Dark P, Cowie A, Kalra PA. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for renovascular disease and nephrogenic systemic fibrosis: critical review of the literature and UK experience. *J Magn Reson Imaging*. [Review]. 2009 Apr;29(4):887-94.
62. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, Deray G. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology*. [Review]. 2009 Mar;250(3):618-28.
63. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson*. [Review]. 2010;12:71.
64. Kunz RP, Oellig F, Krummenauer F, Oberholzer K, Romaneehsen B, Vomweg TW, et al. Assessment of left ventricular function by breath-hold cine MR imaging: Comparison of different steady-state free precession sequences. *J Magn Reson Imaging*. [Comparative Study]. 2005 Feb;21(2):140-8.
65. Rebergen SA, van der Wall EE, Doornbos J, de Roos A. Magnetic resonance measurement of velocity and flow: technique, validation, and cardiovascular applications. *American heart journal*. [Review]. 1993 Dec;126(6):1439-56.
66. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M. Cardiovascular flow measurement with phase-contrast MR imaging: basic facts and implementation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2002 May-Jun;22(3):651-71.

67. Benza R, Biederman R, Murali S, Gupta H. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 Nov 18;52(21):1683-92.
68. Chatzimavroudis GP, Oshinski JN, Franch RH, Walker PG, Yoganathan AP, Pettigrew RI. Evaluation of the precision of magnetic resonance phase velocity mapping for blood flow measurements. *J Cardiovasc Magn Reson*. [Research Support, Non-U.S. Gov't, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2001;3(1):11-9.
69. Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C. Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum. *European journal of radiology*. [Review]. 2010 Dec;76(3):329-36.
70. Kluge A, Gerriets T, Muller C, Ekinici O, Neumann T, Dill T, et al. [Thoracic real-time MRI: experience from 2200 examinations in acute and ill-defined thoracic diseases]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. [Comparative Study]. 2005 Nov;177(11):1513-21.
71. Ley S, Kreitner KF, Fink C, Heussel CP, Borst MM, Kauczor HU. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *European radiology*. [Review, Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Mar;14(3):359-68.
72. Sergiacomi G, Bolacchi F, Cadioli M, Angeli ML, Fucci F, Crusco S, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: 3D time-resolved MR angiographic evaluation of pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement. *Radiology*. 2010 Feb;254(2):601-8.
73. Ley S, Fink C, Zaporozhan J, Borst MM, Meyer FJ, Puderbach M, et al. Value of high spatial and high temporal resolution magnetic resonance angiography for differentiation between idiopathic and thromboembolic pulmonary hypertension: initial results. *European radiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Nov;15(11):2256-63.
74. Ley S, Kramm T, Kauczor HU, Mayer E, Heussel CP, Thelen M, et al. [Pre- and postoperative assessment of hemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension by MR techniques]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der*

Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin. [Comparative Study]. 2003 Dec;175(12):1647-54.

75. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-Gonzalez S, Garcia MJ, Fuster V, et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovascular imaging. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Mar;2(3):286-95.

76. Sanz J, Kuschnir P, Rius T, Salguero R, Sulica R, Einstein AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. Radiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Apr;243(1):70-9.

77. Abolmaali N, Seitz U, Esmaeili A, Kock M, Radeloff D, Ackermann H, et al. Evaluation of a resistance-based model for the quantification of pulmonary arterial hypertension using MR flow measurements. J Magn Reson Imaging. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Sep;26(3):646-53.

78. Furuno Y, Nagamoto Y, Fujita M, Kaku T, Sakurai S, Kuroiwa A. Reflection as a cause of mid-systolic deceleration of pulmonary flow wave in dogs with acute pulmonary hypertension: comparison of pulmonary artery constriction with pulmonary embolisation. Cardiovasc Res. [Comparative Study]. 1991 Feb;25(2):118-24.

79. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, Marcus JT, Becker A, Twisk JW, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Dec;132(6):1906-12.

80. Hardziyenka M, Reesink HJ, Bouma BJ, de Bruin-Bon HA, Campian ME, Tanck MW, et al. A novel echocardiographic predictor of in-hospital mortality and mid-term haemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy for chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. European heart journal. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Apr;28(7):842-9.

81. Ley S, Mereles D, Puderbach M, Gruenig E, Schock H, Eichinger M, et al. Value of MR phase-contrast flow measurements for functional assessment of pulmonary arterial hypertension. European radiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jul;17(7):1892-7.

82. Marcus JT, Vonk Noordegraaf A, Roeleveld RJ, Postmus PE, Heethaar RM, Van Rossum AC, et al. Impaired left ventricular filling due to right ventricular pressure overload in primary pulmonary hypertension: noninvasive monitoring using MRI. *Chest*. 2001 Jun;119(6):1761-5.
83. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging--preliminary experience. *Radiology*. 1999 Sep;212(3):896-902.
84. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. [Comparative Study]. 1999 Mar;13(3):616-21.
85. Turkevich D, Groves BM, Micco A, Trapp JA, Reeves JT. Early partial systolic closure of the pulmonic valve relates to severity of pulmonary hypertension. *American heart journal*. [Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 1988 Feb;115(2):409-18.
86. Roeleveld RJ, Marcus JT, Boonstra A, Postmus PE, Marques KM, Bronzwaer JG, et al. A comparison of noninvasive MRI-based methods of estimating pulmonary artery pressure in pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging*. [Comparative Study]. 2005 Jul;22(1):67-72.
87. Mayer E, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Pitton M, Kupferwasser I, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Annals of Thoracic Surgery*. [Comparative Study]. 1996 Jun;61(6):1788-92.
88. Iino M, Dymarkowski S, Chaothawee L, Delcroix M, Bogaert J. Time course of reversed cardiac remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic pulmonary thromboembolism. *European radiology*. 2008 Apr;18(4):792-9.
89. Iino M, Dymarkowski S, Chaothawee L, Delcroix M, Bogaert J. Time course of reversed cardiac remodeling after pulmonary endarterectomy in patients with chronic pulmonary thromboembolism. *European Radiology*. 2007;18(4):792-9.

90. Laffon E, Laurent F, Bernard V, De Boucaud L, Ducassou D, Marthan R. Noninvasive assessment of pulmonary arterial hypertension by MR phase-mapping method. *J Appl Physiol. [Clinical Trial]*. 2001 Jun;90(6):2197-202.
91. Laffon E, Vallet C, Bernard V, Montaudon M, Ducassou D, Laurent F, et al. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Appl Physiol. [Clinical Trial]*. 2004 Feb;96(2):463-8.
92. Klok FA, Romeih S, Westenberg JJ, Kroft LJ, Huisman MV, de Roos A. Pulmonary flow profile and distensibility following acute pulmonary embolism. *J Cardiovasc Magn Reson. [Evaluation Studies]*. 2011;13:14.

10 Anhang

10.1 Abkürzungsverzeichnis

AT	Acceleration Time
CMR	Cardiovascular magnetic resonance imaging
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	CT- Pulmonary Angiogram
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo Planar Imaging
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ET	Ejection Time
FLASH	Fast Low-Angle Shot
INR	Internationale Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
LV	Linker Ventrikel
MPAP	Mean Pulmonary Artery Pressure
MR	Magnetresonanz
MRA	MR- Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	Mean Transit Time

NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalisangiographie
PAH	Pulmonalerterielle Hypertonie
PCWP	Pulmonalkapillärer Wedge Druck
PEA	Pulmonale Endarterektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonary Vascular Resistance (Pulmonalvaskulärer Widerstand)
RV	Rechter Ventrikel
SI	Signalintensität
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
SSFP	Steady State Free Precession
T	Tesla
TTP	Time To Peak
UCSD	University of California, San Diego
V/Q Szintigraphie	Ventilations-/ Perfusionsszintigraphie
WHO	World Health Organisation

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.1 Flussmessung im Truncus pulmonalis.	27
Abbildung 4.2 Flusskurven.	28
Abbildung 4.3 Messung der Kontrastmittelintensität im Truncus pulmonalis.	29
Abbildung 5.1 Veränderung der maximalen Flussgeschwindigkeit - Peak Velocity.....	32
Abbildung 5.2 Veränderung der maximalen Fläche - Maximum Area.....	34
Abbildung 5.3 Veränderung der Time To Peak	36
Abbildung 5.4 Veränderung des Relative Area Change	38

10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Funktionelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der modifizierten NYHA Klassifikation(5).....	2
Tabelle 5.1 Peak Velocity – Maximale Flussgeschwindigkeit.....	31
Tabelle 5.2 Durchschnittliche Flussgeschwindigkeit – Average Velocity.....	33
Tabelle 5.3 Maximale Fläche – Maximum Area.....	33
Tabelle 5.4 Minimale Fläche – Minimum Area.....	35
Tabelle 5.5 Time To Peak	35
Tabelle 5.6 Flächenveränderung – Area Change	37
Tabelle 5.7 Relative Flächenveränderung – Relative Area Change.....	37
Tabelle 5.8 Systolic Notch	39
Tabelle 5.9 Notch Ratio.....	39
Tabelle 5.10 AT / ET - Acceleration Time und Ejection Time.....	40
Tabelle 5.11 Zusammenfassung der Ergebnisse	40

11 Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Mein Dank gilt Dr. Andreas Rolf für seine exzellente Betreuung und seine wertvollen wissenschaftlichen Anregungen bei der Entstehung dieser Arbeit. Weiterhin möchte ich mich für seine Unterstützung bei der statistischen Analyse und Datenauswertung bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht und mich stets unterstützt haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

**DAS VORLIEGENDE WERK IST KEINE ÖFFENTLICHE PUBLIKATION
BESTIMMT NUR FÜR INTERNE ZWECKE - OHNE ISBN**

VVB Nr.: 6151

